

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Козик Валентина Александровна

**ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:
МАРКЕРЫ РИСКА И ИСХОДЫ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ложкина Наталья Геннадьевна

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СТРУКТУРА, ЛЕЧЕНИЕ, МАРКЕРЫ РИСКА И ИСХОДЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.	13
1.1 Различные схемы лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и исходы заболевания.	22
1.2 Структура, маркеры риска развития, течение и исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.	28
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	34
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования.	34
2.2 Клинические, функциональные, биохимические и молекулярно- генетические методы исследования.	39
2.3 Статистический анализ.	39
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	45
3.1 Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: современные схемы лечения и исходы госпитального периода.	45
3.2 Постгоспитальный период, факторы риска неблагоприятных постгоспитальных исходов.	54
3.2.1 Клинические и функциональные факторы постгоспитального прогноза.	56
3.2.2 Маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.	59
3.2.3 Многофакторный регрессионный анализ и построение модели годовых исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.	64
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	81

ВЫВОДЫ.	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	87
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	103
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Карта обследования больных.	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В России и во всем мире отмечаются высокие показатели распространенности и смертности от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, что обуславливает актуальность данной проблемы (Барбараш О. Л., Кашталап В. В. и соавт., 2018). В 2018 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда в том числе погибли 7,4 млн человек, это самый большой процент смертности от каких-либо причин во всем мире [57; 83]. После установления диагноза и госпитализации пациента, определяется тяжесть состояния и исходы ОИМпST. Это требуется для определения тактики лечения (тромболитическая терапия, фармакоинвазивная схема, ангиопластика) и сроков пребывания пациента в стационаре (Бойцов С. А., Драпкина О. М. и соавт., 2017).

Предложено несколько схем для прогнозирования течения ОИМпST, но все они ориентированы на ближайший прогноз или на пол года (Шкала GRACE, регистр РЕКОРД - 1, РЕКОРД - 2, РЕКОРД - 3). В связи с этим, исследования по всем видам лечения и по определению прогностических маркеров не сформировали единого мнения по данному вопросу, недостаточно разработаны и являются областью интереса современной кардиологии (Ложкина Н. Г., 2018). Таким образом, необходимо рассмотреть влияние различных схем лечения на исходы, возможность использования прогностических маркеров риска и прогноза, которые могут быть применены для диагностики, прогнозирования осложнений, оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Степень разработанности темы диссертации

Одной из ведущих причин смерти, описанной в литературе, являются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Как известно, первые два часа от развития первых

симптомов, являются ключевыми в развитии некроза сердечной мышцы, и как следствие – осложнений заболевания. Стандартом для оказания помощи является проведение чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики с постановкой стента в инфаркт-связанную артерию, а также фармакоинвазивная стратегия. Однако работ о постановки стентов покрытых лекарством сералимусом, а также работ по изучению прогностических маркеров развития острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в современной научной литературе представлены ограниченным количеством исследований и являются областью интереса современной кардиологии.

Цель исследования

Оценить влияние различных схем лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на исходы и выявить маркеры риска и прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить влияние различных схем лечения острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на госпитальный исход.
2. Изучить влияние выбора схемы лечения на отдаленные (годовые) исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
3. Выявить генетические маркеры риска острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.
4. Определить роль различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PHACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCR (ProteinCreceptor) в развитии и исходах острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.
5. Построить многофакторную математическую модель, определяющую годовые исходы у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Научная новизна исследования

Проведен комплексный анализ взаимосвязи схем лечения, клинических, функциональных и генетических факторов с госпитальными и отдаленными годовичными исходами острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Расширены представления о влиянии двух реперфузионных стратегий лечения на госпитальные и отдаленные исходы; установлено, что первичная чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием с лекарственным покрытием сиролимусом, проведенная в первые 2 часа от начала симптомов, показала преимущество в сравнении с тромболизисом теноктеплазой в первые два часа от начала симптомов в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием по влиянию на госпитальные и постгоспитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.

Впервые изучены генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PNACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1), rs867186 PROCR (Protein C receptor).

Впервые выявлено, что носительство генотипа rs2820315 увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST в 2,3 раза.

Предложена многофакторная математическая модель оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенной научной работе определена взаимосвязь современных реперфузионных схем лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со

стентированием с лекарственным покрытием сиролимусом, проведенной в первые 2 часа от начала симптомов, показала преимущество в сравнении с фармакоинвазивной стратегией (тромболизисом теноктеплазой в первые два часа от начала симптомов в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием) по влиянию на госпитальные и постгоспитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.

В исследовании впервые изучены генетические маркеры повышенного риска неблагоприятного исхода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PHACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCR (Protein C receptor).

Проведен многофакторный математический анализ и построена многофакторная математическая модель оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Предложена многофакторная математическая модель для оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Генетические маркеры – rs9349379 и rs2820315 могут быть использованы для определения групп высокого риска острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у лиц, имеющих семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников первой линии родства, как самостоятельные и независимые маркеры.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования явился анализ

результатов научных исследований российских и зарубежных ученых по изучению роли реперфузионных технологий лечения острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на электрокардиограмме молекулярно-генетических маркеров исходов заболевания.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов, являлось проспективным когортным сравнительным исследованием двух параллельных групп. Всем больным было определено 3 точки (этапа) обследования: момент поступления (1 точка), выписка из стационара (2 точка), и через 12 месяцев от момента госпитализации (3 точка). Всего в исследовании участвовало 210 пациентов, группа контроля – 246 пациентов. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На первом этапе все пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST проходили общеклиническое обследование, стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), электрокардиограмма, Р-графия грудной клетки, чрескожное коронарное вмешательство, анализ крови на молекулярно-генетические маркеры. Вторым этапом при выписке проводилось общеклиническое обследование, Стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), ЭКГ, Р-графия грудной клетки, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ (при наличии нарушений ритма и проводимости). Третим этапом (через 12 месяцев) проводилось Общеклиническое обследование, Стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), ЭКГ, Р-графия грудной клетки, а также Оценка конечных точек. Конечными точками были: повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации. Затем пациенты были разделены на две подгруппы : группа благоприятного и группа неблагоприятного прогноза. У всех пациентов забиралась кровь для изучения молекулярно- генетических маркеров. Проведенный на последнем этапе статистический анализ и построение многофакторной регрессионной модели позволили получить достоверные данные

и сформулировать обоснованные выводы

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST при наличии возможности проведения в первые 2 часа от начала симптомов первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики предпочтительнее применение стентов с лекарственным покрытием сиролимусом в сравнении с фармакоинвазивной стратегией: тромболизисом теноктеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием для снижения риска неблагоприятных госпитальных и постгоспитальных исходов.

2. Генетическими маркерами повышенного риска развития инфаркта миокарда, являются rs2820315 (ген LMOD1), rs9349379 (ген RHACTR1).

3. Отдаленные неблагоприятные исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST зависят от тяжести поражения коронарных сосудов, наличия артериальной гипертензии, снижения уровня липопротеидов высокой плотности и наличия фибрилляции предсердий.

Степень достоверности

Объем выборки был рассчитан с помощью специальной формулы, приведенной ниже:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2},$$

где P – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST равен 92 человека.

Статистические методы адекватны поставленным задачам, статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS версия 17.0.5. В

качестве критерия при сравнении клинико-анамнестических критериев, функциональных, реперфузионных схем лечения выступало отношение шансов (ОШ), а также с помощью авторского калькулятора отношения шансов в табличном процессоре Excel.

Апробация работы

Основные положения доложены и обсуждены на: 4-м Всемирном конгрессе по Острой сердечной недостаточности (Париж, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и Форуме молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017); Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (Кемерово, 2018); на 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018), Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» и Форуме молодых кардиологов РКО (Астрахань, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер государственной регистрации АААА-А18-118030790009-4.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в работе регионального сосудистого центра № 1 города Новосибирска, а также на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России при обучении студентов, клинических ординаторов, аспирантов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 147 источниками, из которых 105 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал диссертационного исследования собран, структурирован и оценен лично автором.

Автор выражает благодарность сотрудникам научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск): член-корреспонденту, д. м. н., профессору Рагино Ю. И., д. м. н., профессору Максимова В. Н., академику РАН, д. м. н., профессору Воеводе М. И.; сотрудникам ГБУЗ НСО «ГКБ № 1»: заведующему отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом, руководителю Регионального сосудистого центра Барбаричу В. Б.; врачам отделения Поляковой А. М., Белоус Н. П., Казиной Н. П.; заведующему АиР № 3 Велькину Р. А.; доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СТРУКТУРА, ЛЕЧЕНИЕ, МАРКЕРЫ РИСКА И ИСХОДЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения мира [11; 26]. Более половины случаев БСК приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), в первую очередь на острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [3]. Существуют отличия по распространенности БСК в разных странах мира и внутри каждой страны, в целом тенденция к лидерству сердечно-сосудистых катастроф сохраняется много лет во всех странах, вне зависимости от экономической составляющей государств. В Российской Федерации (РФ) смертность от ИБС выше, например, чем в Соединенных Штатах Америки (США), что было показано в одном из российских исследований. Авторы проанализировали смертность от ИБС за пятнадцатилетний период (с 2010 по 2015 гг.), получили увеличение оцениваемого показателя в 2,2–2,6 раза в зависимости от возраста и пола пациентов [36; 86]. В Новосибирской области смертность от БСК выше, чем по РФ и на 2018 год данный показатель составил чуть больше половины всех причин. Аналогично общемировой ситуации, более половины смертей приходится на ИБС, в первую очередь на ОИМпST и его осложнения [33].

Ишемическая болезнь сердца – это группа патологий, общей чертой которых является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, которое обычно индуцируется физической нагрузкой или эмоциональным стрессом. Вариантом обострения ИБС является ОКС, то есть резкое несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям сердечной мышцы, что выражается ишемией кардиомиоцитов, от длительности которой и ряда других факторов будет зависеть исход обострения ИБС. Термин «ОКС» стал применяться в клинической практике относительно недавно, когда появилась необходимость в короткие сроки принимать решение о выборе

реперфузионной терапии и соответствующей маршрутизации пациента. В структуре острого коронарного синдрома выделяют два варианта – это ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема ST (ОКСбпST). При ОКСбпST исход зависит от длительности ишемии, в результате формируется острый инфаркт миокарда без подъема ST (ИМбпST) или нестабильная стенокардия (НС). При ОКСпST всегда развивается некроз сердечной мышцы. В зависимости от объема некроза кардиомиоцитов формируется острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ИМпST, что происходит в большинстве случаев, либо ИМбпST [31; 41]. Под острым ИМ понимают некроз сердечной мышцы, который подтверждается повышением кардиоспецифических ферментов, в первую очередь тропонина I, как минимум на одно значение больше, чем 99 перцентиль нормального референсного значения, и характерной клинической картиной в виде ангинозных болей, общей продолжительностью более 20 минут [43].

С целью анализа эпидемиологических, диагностических, клинических и прогностических особенностей ОИМ, в РФ, как в зарубежных странах, активно создаются регистры ОКС на базах крупных клиник, которые круглогодично оказывают помощь данной категории больных. Благодаря созданию такой базы данных осуществляются большое количество ретроспективных исследований, результаты которых позволяют разрабатывать новые подходы в лечении и профилактике, как вторичной, так и первичной, ОИМ и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23; 38].

В основе разработки подходов диагностики, лечения и профилактики любого заболевания лежат патогенетические особенности исследуемой патологии. Как известно, в основе патогенеза ОИМпST лежит формирование атеросклеротической бляшки на стенке коронарного сосуда, повреждение которой приводит к тромбообразованию, затем ишемии и некрозу сердечной мышцы. К факторам, провоцирующим повреждение и разрыв атеросклеротической бляшки, относят: активное воспаление в оболочке атеромы, «механическую усталость» фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки, кровоизлияние внутри

атеромы, особенности структуры бляшки и гемодинамические факторы, такие как повышение артериального давления (АД), тахикардия [66; 79]. Процесс тромбообразования состоит из двух этапов, которые относительно обособлены, но в тоже время для формирования плотного тромба необходимы друг другу – это сосудисто-тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза.

Сосудисто-тромбоцитарный этап гемостаза начинается с взаимодействия коллагена и субэндотелиального фактора Виллебранда с тромбоцитами, вслед за разрывом или изъязвлением атеросклеротической бляшки. Результатом такого взаимодействия является адгезия и активация тромбоцитов. А именно, фактор Виллебранда образует «мостики» между коллагеном субэндотелиального матрикса сосуда и IIb-гликопротеиновыми рецепторами мембраны тромбоцитов, что приводит к адгезии кровяных пластинок и повышению экспрессии IIb/IIIa-гликопротеиновых рецепторов на мембране тромбоцитов. С активированными IIb/IIIa-рецепторами взаимодействуют адгезивные белки, в первую очередь, фибриноген, благодаря чему формируются «мостики» между тромбоцитами. При активации тромбоцитов из их гранул высвобождаются следующие соединения: АДФ, катехоламины, серотонин, тромбоксан A₂, которые вызывают активацию других тромбоцитов и вовлекают их в процесс адгезии и агрегации с формированием «белого тромба» или тромбоцитарного агрегата, а также пластиночные факторы свертывания, которые вместе с плазменными факторами запускают второй этап тромбообразования, в результате чего формируется плотный «красный тромб» [22; 67]. По окончании процесса тромбообразования с формированием «красного тромба», который полностью окклюзирует просвет сосуда развивается ОИМпST [20; 21].

Помимо атеросклероза коронарных артерий с последующим повреждением атеросклеротической бляшки и образованием тромбов, большой вклад в патогенез ОИМпST вносит спазм венечных сосудов. Вазоспазм может дополнять картину тромбообразования за счет усиленной продукции вазоконстрикторов веществ в период формирования тромба. Причиной спазма коронарных сосудов является развитие дисбаланса между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов за

счет эндотелиальной дисфункции и других причин, на фоне факторов, увеличивающих потребность миокарда в кислороде [78; 102; 118].

Основными факторами риска (ФР) развития ОИМпСТ продолжают оставаться сахарный диабет 2 типа (СД), метаболический синдром(МС), артериальная гипертензия(АГ), дислипидемия, курение, отягощенная, по сердечно-сосудистым заболеваниям, наследственность и некоторые другие [49]. Вклад разных ФР отличается у пациентов разного пола и возраста [87; 135].

Так, например, СД 2 типа, который чаще встречаются у женщин, нежели у мужчин, является важнейшими ФР развития ОИМпСТ [10]. СД 2 типа не только является предиктором развития сердечно-сосудистой катастрофы, но и утяжеляет течение острого ИМ. Это проявляется более тяжелым классом острой сердечной недостаточности (ОСН), более частым развитием осложнений в остром периоде ИМ, таких как формирование аневризмы левого желудочка, разрыва миокарда, нарушений ритма и ряда других осложнений, что ведет к увеличению госпитальной смертности, особенно среди женщин [18]. Кроме этого на фоне СД 2 типа увеличивается частота рецидива и повторного ОИМпСТ [70]. Течение ОИМпСТ на фоне СД 2 типа осложняется увеличением частоты атипичной клинической картины, особенно безболевого варианта течения ОИМпСТ, что также более характерно для женщин [93].

Следующим важнейшим ФР развития ОИМпСТ является МС. Под термином «метаболический синдром» мы понимаем увеличение массы висцерального жира, гиперинсулинемию и снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, что влечет за собой нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов, также развитие артериальной гипертензии (АГ) [15; 52]. В настоящее время существует более семи определений МС, описанных следующими научными сообществами: EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), WHO (World Health Organization), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), NHLBI (Национального института сердца, легких и крови), IDF (International Diabetes Federation), IAS

(Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения), IDF (International Diabetes Federation) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения). Не смотря на разнообразие определений термина «метаболический синдром» разными авторскими коллективами, имеются общие критерии диагностики данного синдрома, что и было отражено в клинических рекомендациях по МС (2013 г.) и национальных рекомендациях по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (2017 г.). Итак, МС диагностируют по следующим критериям:

- основной: центральный тип ожирения (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см).

Дополнительные:

- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после еды от 7,8 и до 11,1 ммоль/л);
- артериальное давление более 140/90 мм рт. ст.;
- повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л;
- снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1,2 ммоль/л у женщин, менее 1,0 ммоль/л у мужчин);
- повышение уровня триглицеридов (более 1,7 ммоль/л).

Основанием для диагностики МС является сочетание основного критерия и двух дополнительных. Помимо диагностики МС как такового, выделяют его клинические варианты: коронарный, гипертонический, диабетический, дислипидемический, желчнокаменный, печеночный и смешанный. Основу классификации МС по клиническим вариантам составили заболевания, ассоциированные с МС, объединенные ключевым этиопатогенетическим механизмом развития – инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией [9; 37]. К инсулинорезистентности приводит изменение соотношения адипонектинов, что является следствием абдоминального ожирения. Одним из негативных моментов инсулинорезистентности является развитие на ее фоне эндотелиальной

дисфункции. В норме инсулин усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию за счет активации NO-синтазы и высвобождения оксида азота. На фоне инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции данный эффект инсулина значительно снижается. Гиперинсулинемия повышает активность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повышению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), увеличению сердечного выброса и другим эффектам, что вызывает развитие и прогрессирование АГ. Вышеописанные факты подтверждают данные полученные в ряде исследований, где авторы показали, что МС не только является ФР развития ОИМпСТ, но и значительно ухудшает течение и прогноз, как ближайший, так и отдаленный, сердечно-сосудистой катастрофы, а также является предиктором повышенной летальности от осложнений ОИМпСТ [4; 5; 103].

Артериальная гипертензия является независимым ФР развития ОИМпСТ. Кроме этого АГ продолжает оставаться одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности во всем мире. Повышение систолического АД более 140 мм рт. ст. достоверно ассоциировано с развитием инвалидизации и смертности пациентов, при этом непосредственной причиной смерти являются ИБС, в первую очередь ОИМпСТ, ишемические и геморрагические инсульты. В качестве оценки риска развития сердечно-сосудистого события на фоне АГ в клинической практике используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Однако данную шкалу возможно использовать только для расчета фатального сердечно-сосудистого события. Частота развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий будет выше приблизительно в четыре раза у женщин, в три раза у мужчин, по сравнению с показателем, полученным на основе расчета риска по шкале SCORE [14; 27]. Одной из причин столь важной роли АГ в патогенезе ОИМпСТ является развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что приводит к ухудшению кровоснабжения стенок левого желудочка, нарушению процессов расслабления и постепенному развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ), затем к сердечной

недостаточности со сниженной фракцией выброса (СН-нФВ). На фоне АГ увеличивается частота развития аритмий, в первую очередь фибрилляции предсердий, что повышает риск развития ОИМпСТ. При повышении АД закономерно развиваются структурные и функциональные изменения стенок сосудов, как мелких, так и крупных. Развивается гипертрофия сосудистой стенки, что приводит не только к уменьшению просвета сосуда, но и повышению ригидности или жесткости сосудистой стенки, увеличению ОПСС и возрастаю пульсовой волны. Эндотелиальная дисфункция сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ и снижением продукции вазодилатирующих субстанций. Дополнительно на фоне повышенного АД развивается и быстро прогрессирует атеросклероз сосудов [96].

Немаловажную роль в развитии атеросклероза играет дислипидемия. Взаимосвязь концентрации общего ХС в плазме крови и сердечно-сосудистой смертностью была доказана еще во время Фремингемского исследования и не опровергается по настоящее время. Стоит отметить, что нередко ОИМпСТ развивается на фоне нормальных показателей общего ХС и ХС ЛПНП. Это факт связан с тем, что гиперхолестеринемия является не единственным нарушением обмена липидов. Так, например, снижение в плазме крови уровня ХС ЛПВП играет не менее важную роль в развитии атеросклероза, поскольку именно частицы ХС ЛПВП осуществляют защитную функцию в отношении кровеносных сосудов и периферических тканей. С помощью ЛПВП осуществляется транспорт ХС из сосудистой стенки и периферических органов в печень, где происходит его утилизация [30; 95]. Повышение уровня триглицеридов (ТГ), как самостоятельно, так и в комплексе вышеописанными изменениями, является важным фактором в развитии атеросклероза сосудов. При повышении ТГ более 1,7 ммоль/л происходит смена количественного состава липидного спектра, а именно образуется повышенное количество мелких плотных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), богатых холестерином [145]. Если, например, при нормальном уровне ТГ, ЛПОНП достаточно велики и практически не проникают через сосудистую

стенку, то при повышенном уровне ТР ЛПОНП уменьшаются в размерах и легко проникают в стенку сосуда, оставаясь внутри интимы сосудистой стенки, где активно участвуют в развитии атеросклероза. Также мелкие плотные ЛПНП более чувствительны к окислению, что способствует быстрому формированию атеромы [90; 106]. Поэтому в настоящее время в клинической практике все чаще применяется понятие не-ЛВП холестерина, особенно когда речь идет о пациентах с высоким уровнем ТГ. Не-ЛВП холестерина включает оценку всех липопротеинов, содержащих ароВ, которые считаются атерогенными: ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. То есть не-ЛВП холестерина включает все атерогенные липопротеины, за исключением анти-атерогенных липопротеинов – ЛПВП, выполняющих протективные функции. Приведенные данные свидетельствуют о том, что не-ЛВП холестерина может стать более достоверным маркером развития ОМпСТ и других ССЗ, чем ЛПНП, особенно у пациентов с высоким уровнем ТР, СД 2 типа, метаболическим синдромом и хронической болезнью почек (ХБП) [61].

Курение, как активное, так и пассивное, является сильным ФР развития ОИМпСТ. Повышается сердечно-сосудистый риск пропорционально увеличению индекса пачка/лет, а также большую роль играет возраст – у молодых пациентов риск развития ОИМпСТ увеличивается в 8 раз по сравнению с никогда не курящими пациентами и с теми, кто бросил курить. Имеют место быть гендерные различия, мужчины курят чаще, чем женщины, но сердечно-сосудистый риск зависит от пачка/лет сильнее у женщин, чем у мужчин [123; 133].

Физическая нагрузка является известным ФР развития ОИМпСТ. Более сильное влияние, в качестве триггера, оказывает на мужчин, нежели на женщин [104].

Эмоциональный стресс является ФР развития ОИМпСТ, как для мужчин, так и для женщин разных возрастов. Несмотря на то, что ряд авторов указывает на более пагубную роль эмоционального стресса в отношении женщин, достоверных гендерных различий для данного ФР нет [115].

У женщин, по сравнению с мужчинами, имеются дополнительные ФР развития ОИМпСТ в виде менопаузы. В климактерическом периоде формируется

эстрогеновая недостаточность, на фоне чего, естественно, снижается защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, которое выражается в торможении образования тромбосана А₂, ХС ЛПНП, увеличении синтеза ХС ЛПВП, снижении активности АПФ плазмы крови, ОПСС и так далее. В достаточном количестве эстрогены также положительно влияют на углеводный обмен, усиливая отложение гликогена в сердце, повышая толерантность к физической нагрузке; обладают антиоксидантной активностью, тем самым оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему. На фоне менопаузы данные эффекты эстрогенов практически нивелируются, тем самым повышается риск развития ОИМпСТ [130]. Стоит отметить, что первые 5–7 лет после наступления климактерического периода сохраняется защитный для сердечно-сосудистой системы уровень эстрогенов за счет циклической продукции гормонов яичниками. Похожая картина складывается при искусственно вызванной менопаузе за счет овариэктомии по медицинским показаниям, риск развития ОИМпСТ резко усиливается только через 7–10 лет от момента оперативного лечения. Гормон-заместительная терапия при верифицированной ИБС, естественно, таким женщинам противопоказана. Напротив, когда ССЗ нет, а также отсутствует высокий риск развития новообразований молочной железы и матки, то заместительная терапия женскими половыми гормонами будет оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, снижая риск развития ОИМпСТ. Длительность приема гормон-заместительной терапии не должна превышать 10 лет [81].

Возраст пациентов является важным ФР развития и неблагоприятного течения ОИМпСТ. Связано это с тем, что с увеличением возраста возрастает распространенность СД 2 типа, АГ, атеросклероза коронарных артерий, нарушается функция почек и снижается фракция выброса левого желудочка [48; 80; 128].

Как показывают исследования, риск неблагоприятного течения и развития летального исхода при ОИМпСТ выше среди женщин, чем среди мужчин [60; 132]. Косвенно возможно это связано с тем, что женщины продолжают получать

менее агрессивную фармакологическую и инвазивную терапию, а также с рядом ФР, описанными выше, которые вносят более существенный вклад в риск развития ОИМпST среди женщин [72, 107, 131].

1.1 Различные схемы лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и исходы заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания и ОИМпST, в частности, остаются на лидирующих позициях в структуре причин смертности пациентов из года в год. Несмотря на это, отмечается положительная тенденция в выживаемости пациентов после сердечно-сосудистых катастроф. Связано это с активным использованием фармакоинвазивных методик реваскуляризации, применением двойной антиагрегантной и липидснижающей терапии, активной работой по стратификации сердечно-сосудистого риска и выделением приоритетных групп пациентов с целью вторичной профилактики [125]. В литературе нередко используется понятие «золотого часа» инфаркта миокарда, когда развивается ишемия миокарда, но еще не сформировался некроз. Это время предназначено для проведения реперфузионной терапии, на которое по клиническим рекомендациям и стандартам оказания неотложной помощи отводится два часа. Если пациент будет доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в центр, где проводится чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), то больной будет транспортирован в данный центр для проведения диагностической коронароангиографии (КАГ) и ЧТКА. Если же территориальное расположение ЧТКА-центра препятствует транспортировке пациента в данный центр, то больному показано проведение реваскуляризации посредством тромболитической терапии, с последующей госпитализацией в ЧТКА-центр с целью выполнения рутинной ЧТКА. При не успешном тромболлизе, повторной элевации сегмента ST или появления признаков повторной окклюзии, показана экстренная КАГ и спасательная ЧТКА [29]. Тромболитическая терапия является вариантом выбора реперфузионного лечения у пациентов, которых невозможно в

течение первых двух часов доставить в ЧКВ-центр, не только в РФ, а во многих странах мира. При наличии противопоказаний к тромболизису необходимо взвесить все риски и пользу от данной процедуры, по возможности доставить пациента в сосудистый центр [134].

К абсолютным противопоказаниям к проведению тромболизиса относятся: ишемический инсульт в предыдущие 6 месяцев; геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности; большая травма или операция головы в течение предыдущего месяца; травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальформация; диссекция аорты; желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца; периодические кровотечения (исключая месячные); пункции в течение суток (люмбальная пункция, биопсия печени). К относительным противопоказаниям относятся: транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев; беременность или 1 неделя после родов; оральная антикоагулянтная терапия; резистентная гипертензия (САД > 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.); инфекционный эндокардит; тяжелое заболевание печени; обострение язвенной болезни; продолжительная или травматичная реанимация.

Стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА) в настоящее время считается «золотым стандартом лечения» пациентов с ОИМпST. Ранее было показано, что стентирование с использованием металлических стентов без лекарственного покрытия по сравнению с баллонной ангиопластикой ассоциировано с меньшим риском развития рестеноза сосудов и повторных инфарктов [69; 92]. В настоящее время накоплено достаточное количество данных о стентах с лекарственным покрытием, их преимуществе по сравнению с металлическими стентами без лекарственного покрытия, в первую очередь это относится к сиролимус-элюирующим коронарным стентам. Последние, в частности, снижают риск коронарного рестеноза. Некоторые авторы при изучении клинических и ангиографических результатов после применения стентов с сиролимус-лекарственным покрытием, показали, что полученные данные могут быть сравнимы с результатами после проведения аортокоронарного

шунтирования (АКШ). Поскольку у ряда пациентов есть ограничения к проведению АКШ, ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами является реальной альтернативой лечения данных пациентов [35; 39]. Механизм действия сиролимуса заключается в способности подавлять активность протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin), следствием чего является ингибирование фосфорилирования белков, которые участвуют в трансляции матричной РНК. В качестве полимеразного покрытия используется сополимер гликолевой и молочной кислот. Подвергаясь гидролизу в организме человека, сополимер разлагается до гликолевой и молочной кислоты, являющимися естественными метаболитами для человека. Из этого следует, что лекарственное покрытие стента относится к биоабсорбируемым материалам, за счет чего обеспечивается дозированное выделение сиролимуса в ткани в зоне стентирования коронарной артерии, что ингибирует гиперплазию неоинтимы [25; 82].

Исследования, направленные на изучение оптимального сосудистого доступа при ЧКВ, самым крупным из которых является исследование MATRIX, основанное на данных более 8 тысяч пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, показали, что при радиальном доступе по сравнению с бедренным, снижается риск смерти, частота крупных кровотечений, риск развития инсульта и ИМ [141].

Аортокоронарное шунтирование при ОИМпST на первичном этапе оказания помощи пациентам не проводится. Данный вид лечения показан пациентам при неуспешном ЧКВ-лечении, при большой площади некроза миокарда [64; 144].

Выделяют несколько вариантов ЧТКА: первичная ЧТКА (стентирование ИСА, выполненное без предшествующего проведения тромболизиса), спасительная ЧТКА (стентирование ИСА после неэффективного тромболизиса), «рутинная» ЧТКА (стентирование ИСА в течение 24 часов от развития симптомов ИМпST) и отсроченная ЧТКА [28; 139].

Помимо экстренной реваскуляризации, пациентам с ОИМпST, естественно, показана рациональная фармакотерапия, в первую очередь двойная

антитромбоцитарная терапия, включающая ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и ацетилсалициловую кислоту. Долгое время клопидогрел был единственным представителем ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов. Неоспоримым преимуществом клопидогреля является его хороший профиль безопасности, в связи с чем клопидогрель является препаратом выбора для пациентов с предшествующим тромбозом. Клопидогрель относится к пролекарствам, образование активного метаболита которого зависит от цитохрома P450. Недостатки клопидогреля: вариабельность антитромботического эффекта за счет его фармакокинетических свойств, возможное конкурентное взаимодействие с лекарственными препаратами, метаболизм которых также связан системой цитохрома P450. К таким препаратам относят, например, статины, антагонисты кальция, ингибиторы протонной помпы. Праксугрел, как и клопидогрель относится к соединениям тиазопиридинового ряда, по сравнению с клопидогрелем, имеет большое преимущество – более быстрое начало действия и более стойкое ингибирование активации тромбоцитов [8].

Тикагрелор относится к ингибиторам обратимого ингибирования P2Y₁₂. Изучался данный препарат в исследовании PLATO, где показал преимущество по сравнению с клопидогрелем. В исследовании не включались пациенты с проведенной тромболитической терапией в течение предшествующих 24 часов, поскольку ранее были предположения о повышенном риске геморрагических осложнений на фоне приема тикагрелора после тромболитической терапии. Не так давно были опубликованы данные исследования TREAT. В данное исследование включались пациенты с ОИМпST, получившие тромболитическую терапию. Больные были рандомизированы на 2 группы: одна группа пациентов получала тикагрелор, вторая – клопидогрель. Через 30 дней проводилась оценка результатов лечения. Было показано, что профиль безопасности тикагрелора по сравнению с клопидогрелем в отношении геморрагических осложнений не хуже. Соответственно, существует вероятность применения тикагрелора при фармакоинвазивной стратегии лечения пациентов с ОИМпST [1; 13].

Механизм действия АСК заключается в ингибировании активации циклооксигиназы и синтеза тромбоксана А₂. Назначается АСК пациентам в дозе 75–100 мг. Длительность антиагрегантной терапии определяется индивидуально, минимально 3 месяцев, максимально 36 месяцев. Решение по длительности двойной антиагрегантной терапии будет зависеть от соотношения польза/вред. Польза в качестве снижения сердечно-сосудистого риска, вред – вероятность развития кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Если превалирует польза, то срок антиагрегантной терапии стараются по возможности продлевать как можно дольше, при этом возможно назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) или антагонистов H₂-рецепторов, с целью снижения частоты желудочно-кишечных кровотечений. Стоит отметить, что не рациональной комбинацией будет являться сочетание клопидогреля и омепразола или эзомепразола, поскольку эти препараты метаболизируются в печени через один и тот же фермент – CYP2C19 [42].

Кроме двойной антиагрегантной терапии назначаются лекарственные препараты, снижающие потребность миокарда в кислороде (бета-блокаторы) и снижающие уровень АД. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты ангиотензина II замедляют ремоделирование миокарда, уменьшают риск развития СН-нФВ, снижают смертность больных ИМ [34].

Также обязательно назначение липидснижающих препаратов на неограниченно длительный срок. Цель лечения – достижение целевого уровня ЛПНП, который определяется в зависимости от группы риска развития повторного ОИМпST и других сердечно-сосудистых катастроф. Стоит отметить, что в клинических рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL (AACE)) в стратификации риска и расчете целевых показателей липидного профиля на фоне липидснижающей терапии наравне с ЛПНП указан не-ЛВП холестерин [101]. В рекомендациях национального института клинического усовершенствования Великобритании (National Institute of Clinical Excellence (NICE)) не-ЛВП холестерин выделили

основной мишенью терапии, как для первичной, так и для вторичной профилактики острых сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях национальной ассоциации по изучению липидов (National Lipid Association (NLA)) выделяют две основные цели липидснижающей терапии – ХС ЛПНП и не-ЛВП холестерин [58]. Вне зависимости от того, целевой уровень ЛПНП или не-ЛВП холестерина будет взят за основу контроля целевых показателей липидного профиля, основной группой гиполипидемических препаратов остаются статины, в первую очередь розувастатин и аторвастатин. Однако при повышенном уровне триглицеридов к приему статинов необходимо добавить фенофибрат [76; 124].

Антикоагулянты – гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) по-прежнему используются для лечения ОИМпST в остром периоде. В отдельных случаях используются в лечении блокаторы рецепторов Пб/IIIa тромбоцитов. Около 6–8 % больных после ЧКВ имеют показания к длительной терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) по поводу сопутствующей патологии, такой, например, как фибрилляция предсердий (ФП). При добавлении ОАК к двойной антитромбоцитарной терапии резко увеличивается риск геморрагических осложнений, поэтому при решении вопроса о длительности тройной терапии проводят четкую оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED и риска тромбозов по шкале CHA2DS2-VASc. К широко используемым в клинической практике ОАК относят: ривароксабан, дабигатран и апиксабан [46; 129].

Не смотря на наличие клинических рекомендаций и четких стандартов оказания помощи пациентам с ОИМпST, остается много трудностей по ведению пациентов в клинической практике. С одной стороны это объясняется тем, что рекомендации по ведению такой группы пациентов разрабатываются на основе рандомизированных проектов, где больные представляют собой однородную когорту пациентов, с другой стороны коморбидность пациентов, особенно пожилого возраста, и наличие большого количества ФР.

1.2 Структура, маркеры риска развития, течение и исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В клинической практике для оценки риска развития неблагоприятного прогноза используют в основном две шкалы: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) и TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Шкала GRACE была разработана по результатам регистра больных ОКС, основанного на сплошном исследовании больных. В данной шкале используется восемь переменных: возраст, уровень систолического АД, класс острой сердечной недостаточности по Killip, число сердечных сокращений, биохимические маркеры (уровень кардиоспецифических ферментов и креатинина сыворотки крови), остановка сердца и динамика сегмента ST. В шкале разработана балльная система, что удобно в использовании. Если у больного суммарно получилось 140 баллов и выше, то он будет отнесен к группе высокой вероятности неблагоприятного исхода, если 109–140 баллов – средний риск развития неблагоприятного исхода, менее 108 баллов – низкий риск развития неблагоприятного исхода. В качестве оценки 30-дневной летальности основной шкалой расчета является шкала TIMI, включающая семь факторов: возраст более 65 лет; стеноз коронарной артерии 50 % и более; факторы риска ИБС – семейный анамнез АГ, ИБС, СД, гиперхолестеринемия (необходимо наличие трех факторов, как минимум); два и более приступа стенокардии в последних сутках; отклонение сегмента ST; повышенный уровень кардиоспецифических ферментов и прием аспирина в предшествующие 24 часа. Шкала имеет также балльную систему. Многие похожие шкалы были разработаны на основе баз данных медицинской документации с подтвержденным диагнозом ИМ или в рамках рандомизированных клинических исследований с достаточно рафинированными выборками, поэтому представляют меньшую ценность [97; 120; 138].

Давно известно, что ОИМпST, как и все ССЗ, относится к мультифакториальным заболеваниям. Развитие ОИМпST происходит на фоне взаимодействия генетических факторов человека и факторов окружающей среды.

Соответственно, важную роль в оценке риска развития ОИМпСТ, а также оценке долгосрочного прогноза уже случившегося ОИМпСТ, занимает генетическое обследование пациента. С целью оценки генетической предрасположенности к развитию ССЗ применялись различные генетические методики, в том числе близнецовые и семейные исследования, которые внесли существенный вклад в изучение связи генетических маркеров на развитие ОИМпСТ, ОКС и других ССЗ. Позднее благодаря стремительному развитию технологий стали изучаться отдельные гены и их значимость в развитии конкретных заболеваний [16].

Затем наступила эра исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) по изучению однонуклеотидных последовательностей (ОНП) и выявлению корреляции между набором генетических маркеров и клинической картиной заболевания. Такие исследования помогают в дальнейшем определить роль каждого генетического маркера, а также суммарный генетический вклад в патогенезе заболевания. Принципиальными особенностями такого рода исследований является анализ больших когорт пациентов и контрольных групп соответствующего объема (тысячи индивидов), реплицирование анализа полученных ассоциаций на независимых выборках. В мировой кардиологии основу в оценке роли генома в патогенезе ССЗ положило Фремингемское исследование – эталонный крупномасштабный эпидемиологический проект [12].

В последующее время было проведено большое количество работ по изучению предрасположенности к развитию тех или иных ССЗ и прогнозированию их ближайших и отдаленных исходов. Наиболее актуальные и подтвержденные генетическими ассоциациями с риском развития и оценкой прогноза течения ОИМпСТ будут освещены ниже.

В одном международном исследовании, ученые оценили ассоциацию трех генов: LMOD1 (Leiomodin 1), PECAM1 (Platelet-endothelial cell adhesion molecule 1), PROCR (рецептор белка C). В исследование включались пациенты азиатской, африканской и европейской популяций, общей численностью более 50 тысяч пациентов. В результате было выявлено пятнадцать новых ОНП, ассоциированных с риском развития ОИМпСТ, ОКС и других заболеваний,

коронарного и некоронарного генеза [85]. В другом зарубежном исследовании оценили роль rs2820315 в риске развития ССЗ. Доказали, что rs2820315 гена LMOD1 ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском, риском развития ОИМ. Авторы другого проекта рассмотрели роль генов LMOD1, SYNPO2, PDLIM7, PLN и SYNM в отношении развития ИБС. В результате исследования была подтверждена взаимосвязь с риском развития ИБС, в том числе ОИМпСТ, для всех изучаемых генов. Ген LMOD1 – кодирует актин-связывающий протеин – леймодин 1, находится на хромосоме 1 (1q32.1). Ген PROCR – расположен на 20 хромосоме (20q11.22), кодирует рецептор протеина C, который играет важную роль в коагуляционном гемостазе [116].

Во многих странах мира проведены исследования по выявлению ассоциации ОНП rs1799883 у гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2) с ССЗ. Ген FABP2 находится на хромосоме 4q26, кодирует белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике [53]. В одном из таких проектов исследователи выявили взаимосвязь гена FABP2 с уровнем ХС и инсулинорезистентностью. Пациенты с генотипом AA/AG FABP2 имели более высокий уровень общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и более низкий уровень ЛПВП по сравнению с генотипом GG [56; 88].

Одним из генов, достоверно взаимосвязанным с развитием ССЗ, явился ген RHACSTR1, в связи с чем и заслужил большой интерес исследователей всего мира. Ген RHACSTR1 – регулятор 1 актина и фосфотазы, картирован на хромосоме 6p24.1 [104]. Китайские исследователи проанализировали ассоциацию rs9349379 гена RHACSTR1 с риском развития ИБС. Получили, что rs9349379 полиморфизма A/G исследуемого гена ассоциирован со снижением риска развития ИБС у мужчин населения Китая [108; 112]. При этом полиморфизм G/G гена RHACSTR1, наоборот, связан с повышенным риском развития ИБС среди женщин, проживающих в Китае [110]. В одном из зарубежных исследований показана ассоциация гена RHACSTR1 с повышенным риском кальцификации коронарных артерий. Как известно, процесс кальцификации сосудов тесно связан с

атеросклерозом, соответственно способствует развитию ОИМпСТ, ИБС в целом [65].

Авторы исследования, целью которого была оценка rs12526453 гена *PNACTR1* среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией и ИБС, изучали взаимосвязь трех полиморфизмов гена *PNACTR1*. Исследователями было продемонстрировано, что ОНП rs12526453 гена *PNACTR1*, особенно полиморфизм GG, является защитным в отношении развития ИБС в данной категории больных [111]. В двух других проектах авторы оценили rs9349379 гена *PNACTR1* с риском развития ИБС и ОИМ. Данная ассоциация была подтверждена в обоих исследованиях [100; 142]. Авторы исследования, проводимого в Мексике, оценили два ОНП: rs12526453 и rs2026458 с целью ассоциации данных молекулярно-генетических исследований с риском развития ИБС. Исследователи показали достоверную связь rs12526453 гена *PNACTR1* с риском развития ИБС и ОИМ [109; 113]. В исследовании, проводимом во Франции, Америке, США, была также подтверждена связь rs12526453 гена *PNACTR1* с ИБС [55].

Одним из важных патогенетических звеньев в развитии ОИМпСТ и других ССЗ является окислительный стресс. Ген *SOD3* (Superoxide dismutase 3), картирован на хромосоме 4 (4q21), кодирует синтез внеклеточной супероксиддисмутазы – EC-SOD и тем самым играет важную роль в окислительном стрессе. В ряде исследований доказано, что rs699473 гена *SOD3* увеличивает риск развития ИБС по сравнению с группой контроля в 1,5 раза. В исследовании DIABHYCAR, была обнаружена ассоциация rs2284659 с благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с СД 1 и 2 типа, то есть данный ОНП выполняет протективную функцию [116].

Ген *CPNE3* (Corpine III), расположен на хромосоме 8q21.3. В исследовании авторы проанализировали ген *CPNE3* у пациентов с ОИМ. Оказалось, что низкая экспрессия данного гена служит ФР развития ОИМ. Изучалась роль гена *CPNE3* в отношении риска неблагоприятного исхода ОКС. Статистических достоверных различий влияния ОНП гена *CPNE3* на прогноз ОКС не было установлено. Этот

факт дает основу для размышлений, повод для повторного исследования с большей выборкой пациентов [97].

Поскольку липидный обмен важен в развитии атеросклероза и, соответственно, ИБС, ряд исследований посвящен молекулярно-генетическим предикторам, связанными с липидным профилем пациента. Так, например, в одном исследовании авторы оценили роль нескольких ОНП гена LPA (rs3798220, rs10455872, rs9457951, rs1801693, rs41272110). Ген апопротеина (a) картирован на 6q25-q26, играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Авторы отметили, что ассоциация данного гена с риском развития ОИМ и ИБС в целом подтвердилась, но данные сильно варьируют в зависимости от популяции. Это подтверждает тот факт, что существует совершенно четкая необходимость проверки выявленных в полногеномных исследованиях генетических предикторов на разных популяциях с целью правильного понимания роли каждого гена-предиктора в развитии ССЗ в конкретной популяции [50; 98].

В исследовании, проводимом в Марокко, ученые доказали ассоциацию гена ACE с развитием ОИМпСТ у больных младше 45 лет. Ген ACE локализуется на хромосоме 17q23.3, ответственный за синтез ангиотензинпревращающего фермента [51; 91].

В РФ ученые оценили ассоциацию восьми ОНП (rs1376251, rs4804611, rs17465637, rs2549513, rs1333049, rs619203, rs499818) с ОИМ и ОКС. Целевую группу составили 160 человек. Группу контроля составили 420 пациентов без сердечно-сосудистой патологии, участвовавшие в мировом проекте HAPIEE. В результате была доказана ассоциация rs1333049 с риском развития ОИМ, rs4804611 с риском развития ССЗ в группе пациентов старше 55 лет. Резюмируя проведенное исследование, можно сказать, что полученные результаты могут быть использованы в качестве оценки риска развития ОИМ и других ССЗ в РФ [12].

У больных с ОИМпСТ изучалась роль гена PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), который картирован на хромосоме 7q22.1. Была подтверждена

ассоциация 4G/5G полиморфизма PAI-1 с риском неэффективной реперфузии после тромболитической терапии [117; 119].

Уделяется внимание в изучении ассоциации молекулярно-генетических маркеров, ответственных за синтез и работу С-реактивного белка. Так, ученые проанализировали rs1800947 гена CRP в риске развития сердечно-сосудистой смерти, ОИМ и инсульта. Наблюдение длилось 3 года. Изучаемая ассоциация подтвердила свое значение в развитии исследуемых патологий [68]. Похожее исследование было проведено в Мексике, где ученые проанализировали взаимосвязь rs1205 гена CRP с развитием ОКС. Ассоциация не была подтверждена, однако авторы сами признали, что для точного решения вопроса об ассоциации исследуемого молекулярно-генетического предиктора с риском развития ОКС необходимо провести дополнительные исследования [126].

Молекулярно-генетические исследования в настоящее время крайне актуальны во всем мире. Направлены генетические исследования на выявление риска развития сердечно-сосудистых катастроф, в первую очередь ИМ, инсульта и их осложнений. Большую пользу молекулярно-генетические исследования приносят в оценке прогноза течения ССЗ, способствуя тем самым выделению приоритетных групп для проведения вторичной профилактики. Тем не менее проводимых исследований у больных ОИМпСТ во всем мире, особенно в России, недостаточно [44]. Этот факт ставит под сомнение безоговорочное перенесение на российскую популяцию пациентов данных, полученных при изучении групп больных, отличающихся по многим факторам: тип питания, уровень образования и доходов, этнический состав населения, доступностью медицинской помощи и, соответственно, разработанных на их основе клинических рекомендаций. Эти обстоятельства подчеркивают актуальность проведения исследований по проверке информативности молекулярно-генетических маркеров, подтвердивших свою ассоциацию с ССЗ при полногеномном анализе, на российской популяции пациентов.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования

Исследование было проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России – «Изучение ближних и отдаленных результатов разных методов лечения острого коронарного синдрома и поиск новых прогностических биомаркеров». Все пациенты заполняли «информированное согласие пациента» на участие в исследовании, а также проведение диссертационного исследования было одобрено проблемной комиссией (протокол № 2 «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» от 18.11.2016) и комитетом по этике (протокол № 91 от 18.11.2016).

Дизайн исследования. Проспективное когортное сравнительное исследование двух параллельных групп параллельных групп были включены 210 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, последовательно поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра № 1 в период с 21 декабря 2016 г. по 16 июня 2017 г. У всех отслеживались «конечные точки» годового наблюдения: повторные госпитализации (коронарная ишемия), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации.

Изначально, для выявления молекулярно-генетических маркеров, пациенты были разделены на группы по гендерному различию, и в группу больных вошли 91 женщина (23,6 %) и 119 мужчин (76,4 %). Средний возраст женщин составил ($57,5 \pm 9,1$) лет, а мужчин – ($55,5 \pm 9,5$) лет.

Диагноз ОИМ с подъемом сегмента ST устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской коллегией кардиологов (2017 г.): а) устойчивая ангинозная боль; б) доказанное повреждение миокарда, то есть динамика уровня ферментов крови (КФК, КФК-МВ, Тропонин I, Тропонин T); в) типичные изменения электрокардиографии в 12-ти отведениях (подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, высокий зубец T, наличие патологического зубца Q, наличие комплекса QR). Как уже говорилось выше, у всех пациентов был инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, но различной локализации: у мужчин отмечался в 36,1 % (43 человека) случаев инфаркт миокарда с передней локализацией, у женщин – 26,3 % (23 человека); инфаркты миокарда с локализацией по нижней стенке встречались у мужчин в 63,8 % случаев (76 человек), а у женщин – 73,6 % (67 человек).

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно обновленным рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (2018 г.): систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Диагноз хронической сердечной недостаточности устанавливался согласно рекомендациям Российского общества кардиологов (РКО) 2018 года и рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016).

Использовалось определение функционального класса (ФК) согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации 1964 г. (New York Heart Association (NYHA)): I ФК – стенокардия при интенсивной физической нагрузке; II ФК – стенокардия при ходьбе более чем на 300 м, прогулке в холодную погоду, после еды; III ФК – стенокардия при ходьбе не более чем на 300 м; IV ФК – стенокардия при минимальной физической нагрузке, иногда может возникать в покое.

Диагноз сахарного диабета устанавливался согласно рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД»

8 пересмотр 2017 года Американской эндокринологической ассоциации ADA и рекомендации Европейской ассоциации по диабету (EASD).

Критериями включения в исследования были: мужчины и женщины в возрасте до 75 лет с документированным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подтвержденный типичной клиникой, ЭКГ, элевацией кардиоспецифических ферментов (КК, МВКК, тропонин I), коронароангиографией и длительностью периода «симптом-вмешательство» до двух часов; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, подвергнутые тромболитической терапии в сочетании со «спасительной ЧТКА»; пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, имевшие длительность периода «симптом-вмешательство» более двух часов, с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом.

Все пациенты были опрошены согласно карте обследования больных (приложение А), а также всем больным было определено 3 точки обследования: момент поступления (1 точка), выписка из стационара (2 точка), и через 12 месяцев от момента госпитализации (3 точка). По трем точкам пациентам проводились обследования, предусмотренные стандартом оказания медицинской помощи больным с ОИМпST: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимических анализ крови, электрокардиографию в динамике (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки.

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент начала первых симптомов заболевания, а затем на протяжении всего периода лечения в стационаре. ЭКГ записывалась всегда в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Elema AB, Германия). По ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию инфаркта

миокарда: элевация либо депрессия сегмента ST, инверсия либо сглаженность зубца T, формирование зубца Q или изменение комплекса QRS.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1-е – 3-и сутки от развития симптомов ОИМ на ангиографической установке «CAS-10» фирмы Toshiba (Япония) с фиксацией изображения на компьютере. Исследование проводилось путем пункции лучевой артерии по Сельдингеру (трансфemorальный доступ), либо лучевой артерии (транспрадиальный доступ). Всем пациентам ставились коронарные стенты, покрытые лекарством sirolimus фирмы Wyeth-Ayerst Research, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподдатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента. Данные стенты изготовлены из кобальт-хромового сплава, достаточно эффективные и безопасные.

Всем пациентам помимо общеклинических методов исследования проводилось определение молекулярно-генетических маркеров (рисунок 2.1).

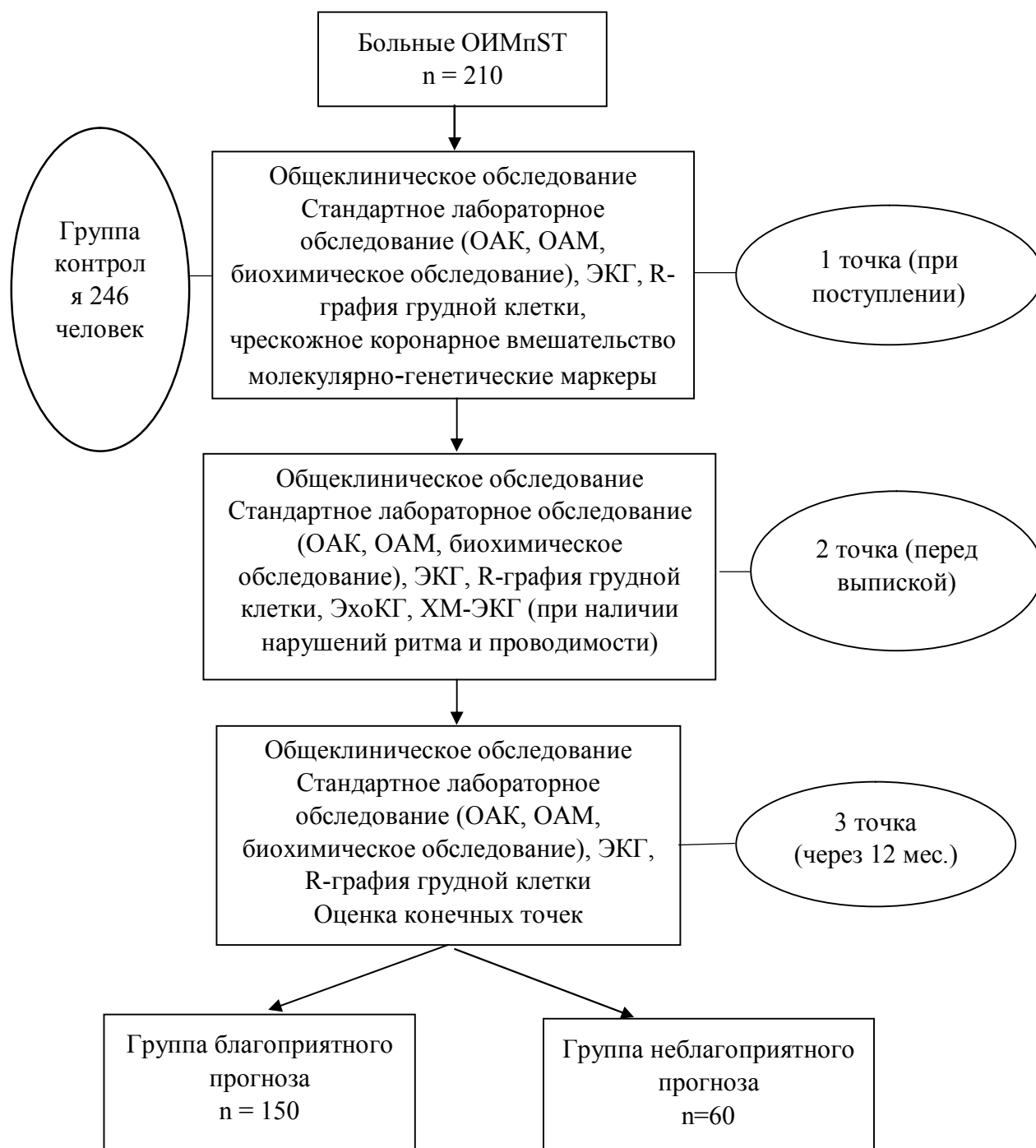


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Клинико-анамнестическая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST представлена в следующей главе.

2.2 Клинические, функциональные, биохимические и молекулярно-генетические методы исследования

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (ВРИО руководителя член-корр., д. м. н., профессор Ю. И. Рагино), руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, академик РАН, д. м. н., профессор М. И. Воевода, заведующий лабораторией, д. м. н., профессор В. Н. Максимов. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие ОНП: rs9349379 гена RHACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы, находится на хромосоме 6p24.1), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2, который находится на хромосоме 4q26), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor). Они были отобраны по результатам международных полногеномных исследований (GWAS), подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ). В контрольную группу вошли 246 пациентов, отобранных по результатам скрининга в НИИ Терапии и профилактической медицины, соответствующие критериям отбора, а именно – возраст от 18 до 75 лет, отсутствие ОКС и ИМ в анамнезе, количественное соотношение мужчин и женщин 143 и 103 соответственно.

2.3 Статистический анализ

Минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST мы высчитывали по специальной формуле, приведенной ниже:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}, \quad (2.1)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По формуле (2.1) минимальный объем выборки пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST равен 92 человека.

Влияние анамнестических, клинических, биохимических, прогностических показателей, технологий лечения на отдаленный прогноз оценивалось по методике отношения шансов (ОШ). Отношение шансов – способ оценить в числительном эквиваленте насколько наличие или отсутствие определенного фактора риска влияет (либо не влияет) на исход в конкретной выборке. Далее приводится краткий алгоритм и описание данного вычисления.

Предположим, что случайное событие A имеет вероятность $P(A)$, случайное событие B – вероятность $P(B)$. Шанс $Ш$ события A определяется формулой

$$Ш_A = \frac{P(A)}{1 - P(A)}, \quad (2.2)$$

и меняется от 0 до бесконечности.

Отношением шансов случайных событий A и B называется отношение:

$$O = \frac{Ш_A}{Ш_B}. \quad (2.3)$$

При обработке статистических данных вместо вероятностей $P(A)$, $P(B)$ используют их точечные оценки (которые уже являются случайными величинами) и в этом случае оценка отношения шансов определяется выражением:

$$\hat{O} = \frac{n_{11}/n_{12}}{n_{21}/n_{22}}, \quad (2.4)$$

где n_{11} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию A ;

n_{12} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию A ;

n_{21} – количество элементарных исходов, благоприятствующих событию B ;

n_{22} – количество элементарных исходов, неблагоприятствующих событию B .

Очевидно, что оценка отношения шансов является случайной величиной, и в этом случае полезную информацию о точности построенной оценки дает доверительный интервал, т. е. интервал, в который с заданной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0.95$) попадает истинное (но неизвестное) значение отношения шансов. В литературе [40] для вычисления нижней $\hat{O}_H$ и верхней $\hat{O}_B$ границ доверительного интервала D используются следующие формулы:

$$\hat{O}_H = \exp(\ln(\hat{O}) - x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.5)$$

$$\hat{O}_B = \exp(\ln(\hat{O}) + x_{\alpha/2} \cdot D), \quad (2.6)$$

$$D = \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}}, \quad (2.7)$$

где $x_{\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения $N(0,1)$ уровня $\alpha / 2$.

Для $\gamma = 0.95$ величина $\alpha = 1 - \gamma = 0.05$. Из таблицы нормального распределения можно определить величину квантиля $x_{0.025} \approx 1.96$.

Ниже соотношения будут использоваться для вычисления оценок (как точечной, так и интервальной) для отношения шансов изучаемых признаков.

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовали пакет программ SPSS 17.0.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ОКС с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров и группе сравнения, где кардиоспецифические маркеры были в пределах нормы, потом

оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Ассоциация ОНП с факторами риска, относящимися к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Риск развития инфаркта миокарда мы оценивали по специальному калькулятору. Приведем его ниже.

Имеется две группы наблюдаемых:

Группа А: пациенты, перенесшие ИМ.

Группа В: пациенты, не перенесшие ИМ.

Вероятность наличия определенного генома в группе А обозначим через p_A , в группе В – p_B . Для того, чтобы использовать данный геном для прогнозирования ИМ, необходимо ответить на вопрос: вероятности p_A и p_B значимо отличаются друг от друга или их отличие вызвано ошибками оценивания этих вероятностей по выборкам конечного объема? Для ответа на этот вопрос введем понятие шанса. Шанс наличия генома в группе А равен $Ш_A = \frac{p_A}{1-p_A}$, в группе В – $Ш_B = \frac{p_B}{1-p_B}$, а отношение шансов определяется по формуле:

$$ОШ = \frac{Ш_A}{Ш_B} = \frac{p_A}{1-p_A} \cdot \frac{1-p_B}{p_B}. \quad (2.8)$$

Сформулируем две статистические гипотезы:

Нулевая гипотеза $H_0 = \{ОШ = 1\}$.

Альтернативная гипотеза $H_1 = \{ОШ \neq 1\}$.

Принятие нулевой гипотезы говорит о том, что отсутствует значимое отличие между вероятностями p_A и p_B , и этот геном не может являться характеристикой для прогнозирования ИМ. Если принимается альтернативная гипотеза, то можно говорить о том, что данный геном может использоваться для прогнозирования, так как отличие в вероятностях p_A и p_B является значимым. При этом $OШ > 1$ говорит о том, что шансы обнаружить исследуемый геном больше в группе А, т. е. геном имеет прямую связь с вероятностью наступления ИМ. Если $OШ < 1$, то шансы обнаружить геном больше во второй группе, т. е. геном имеет обратную связь с вероятностью наступления ИМ.

Для проверки этих гипотез используется критерий χ^2 . Если вычисленное значение критерия (обозначим через $\chi^2_{\text{выч}}$), больше чем критическое значение $\chi^2_{\text{крит}}$ то с вероятностью ошибки первого рода $\alpha = 0.05$ нулевая гипотеза H_0 отвергается в пользу альтернативной H_1 .

В таблице 2.1 приведены названия исследуемых геномов, а также следующие числовые характеристики, используемые для проверки сформулированных статистических гипотез:

1) выборочное значение *OШ* по следующей формуле:

$$OШ = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}}, \quad (2.9)$$

где количества наблюдений $n_{11}, n_{22}, n_{12}, n_{21}$ берутся из следующей таблицы 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристики исследуемых геномов

Группы	Наличие генома		Размер группы
	Есть	Нет	
Группа А	n_{11}	n_{12}	$n_{11} + n_{12}$
Группа В	n_{21}	n_{22}	$n_{22} + n_{21}$
Всего	$n_{11} + n_{21}$	$n_{12} + n_{22}$	—

2) доверительный интервал для неизвестного теоретического значения отношения шансов (обозначим как $OШ$) имеет вид $[OШ_1, OШ_2]$, и границы этого интервала определяются уравнением:

$$P(OШ_1 \leq OШ \leq OШ_2) = \gamma, \quad (2.10)$$

где $P(\cdot)$ – вероятность события, указанного в круглых скобках, т. е. неизвестная величина $OШ$ попадает в интервал с доверительной вероятностью γ (обычно $\gamma = 0.95$).

Если принимается гипотеза H_0 , то значение 1 с вероятностью γ попадает в доверительный интервал $[OШ_1, OШ_2]$.

Если доверительный интервал не включает 1, т. е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p = 0,05$.

Если доверительный интервал включает 1, т. е. его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости связи между геномом и ИМ при уровне значимости $p > 0,05$.

p -значения – вероятность ошибки первого рода при отклонении нулевой гипотезы. Если p -значение меньше 0,05, то можно говорить о необходимости принятия альтернативной гипотезы.

Автор выражает благодарность за помощь в статистической обработке результатов доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: современные схемы лечения и исходы госпитального периода

Всего в исследование было включено 210 пациентов (119 мужчин и 91 женщина), госпитализированных в региональный сосудистый центр с диагнозом ОИМпST, у которых также были оценены конечные точки через год. Все пациенты доставлены бригадой скорой медицинской помощи в приемный покой ГБУЗ НСО ГKB № 1. В первые два часа после развития характерной клиники в стационар поступили 80 % пациентов с ОИМпST, которым выполнена первичная ЧТКА со стентированием стентами, выделяющими сиролimus, остальные были подвергнуты фармакоинвазивной стратегии лечения.

Как показано в таблице 3.1, в группу больных вошли 119 мужчин (76,4 %) и 91 женщина (23,6 %). Средний возраст мужчин составил ($55,5 \pm 9,5$) лет, а женщин ($57,5 \pm 9,1$) лет. В «золотой стандарт» лечения инфаркта миокарда, а именно, оказание медицинской помощи с момента развития клиники, операции коронароангиографии и возможным стентированием, вошли 89 мужчин (74,7 %) и 79 женщин (86,8 %). В группу пациентов, которым помощь была оказана не позднее первых суток с начала развития симптомов, вошли 30 мужчин (25,2 %) и 12 женщин (13,1 %). Это те пациенты, которые по различным причинам не смогли транспортироваться в региональный сосудистый центр в первые 2 часа, как правило, такими пациентами были люди, приехавшие бригадой скорой помощи из области. Всем им была проведена процедура тромболизиса: 29 мужчинам (24,3 %) и 14 женщинам (15,3 %).

Стоит отметить, что у 53 мужчин (44,5 %) и 37 женщин (40,6 %) была предшествующая стенокардия напряжения в анамнезе.

Таблица 3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Мужчины ОИМпST (n = 119)		Женщины ОИМпST (n = 91)	
	n	%	n	%
Средний возраст, (M ± s)	55,5 ± 9,5	—	57,5 ± 9,1	—
Сроки поступления: до 2 ч./1 сут.	89/30	74,7/25,2	79/12	86,8/13,1
Тромболизис	29	24,3	14	15,3
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	53	44,5	37	40,6
ОИМ в анамнезе	15	12,6	12	13,1
ЧКВ в анамнезе	11	9,2	6	6,5
Операция АКШ в анамнезе	2	1,6	1	1,1
Однососудистое поражение по КАГ	62	52,1	28	30,7
Многососудистое поражение по КАГ	90	75,6	30	32,9
Артериальная гипертензия	102	85,7	64	70,3
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	41	34,4	33	36,2
Курение	44	36,9	20	21,9
Смерть родственников от сердечно- сосудистых заболеваний	38	31,9	44	48,3
Дислипидемия в анамнезе	27	22,6	21	23,1
Жизнеугрожающие нарушения ритма	11	9,2	3	3,2
Killip > II	15	12,6	7	7,6

До развития острого коронарного синдрома, острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 15 (12,6 %) мужчин и 12 (13,1 %) женщин, из них операция ЧТКА была у 11 (6,2 %) и 6 (6,5 %) соответственно. Операция АКШ проводилась двум мужчинам (1,6 %) и одной женщине (1,1 %). По результатам коронароангиографии, проведенной в условиях регионального сосудистого центра, однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 62 (52,1 %)

мужчин и 28 (30,7 %) женщин. А многососудистое поражение имелось у 90 мужчин (75,6 %) и 30 женщин (32,9 %). Подтвержденный сахарный диабет II типа отмечался у 41 мужчины (34,4 %) и 33 женщин (36,2 %). На момент поступления в стационар курили 44 (36,9 %) мужчин и 20 (21,9 %) женщин. У 38 (31,9 %) мужчин и 44 (48,3 %) женщин близкие родственники умерли от сердечно-сосудистых заболеваний.

Обобщая данные, приведенные в таблице, а точнее, отражающие картину поступивших больных с острым коронарным синдромом, можно отметить, что мужчин с ОИМпСТ было больше, чем женщин, следовательно, и догоспитальных показателей, таких как курение (36,9 % против 21,9 %), жизнеугрожающие нарушения ритма (9,3 % против 3,2 %), тяжесть атеросклеротического поражения сосудов. Наличие такой сопутствующей патологии, как артериальная гипертензия (85,7 % против 70,3 %), сахарный диабет, наследственной отягощенности в анамнезе наблюдалось больше у мужчин, чем у женщин. Все эти предпосылки для развития острого инфаркта миокарда, наличие факторов риска больше у мужчин, чем у женщин говорит о том, что такие пациенты представляют собой сложную группу коморбидных пациентов, которые требуют персонифицированного подхода и тщательной оценки риска-пользы лечения, а также тщательной оценки жизнеугрожаемого состояния больных.

Продолжительность лечения в региональном сосудистом центре составила в среднем 14 календарных дней: 3 дня в условиях кардиореанимации и остальное время в отделении больных острым коронарным синдромом. В процессе дообследования выявлена локализация ИМпСТ (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от локализации инфаркта миокарда

Локализация инфаркта миокарда	ОИМпСТ мужчины n / %	ОИМпСТ женщины n / %
Передний (n)	43 / 36,2	24 / 26,4
Нижний (n)	76 / 63,8	67 / 73,6

Как видно из представленных данных, ИМ передней локализации, характеризующийся более тяжелым течением, встречался реже у исследуемой группы пациентов.

На догоспитальном этапе некоторые пациенты получали специализированную терапию, так как некоторые из них имели сопутствующие заболевания или ассоциированные с ними артериальную гипертензию и сахарный диабет (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Терапия, получаемая больными острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе (до развития клинической картины)

Группы препаратов	Мужчины ОИМпST (n = 119)		Женщины ОИМпST (n = 91)	
	n	%	n	%
β-адреноблокаторы	52	43,6	43	47,2
Ингибиторы АПФ	60	50,4	37	40,6
БРА	12	10,1	10	10,9
Диуретики	4	3,3	2	2,1
Статины	14	11,7	19	20,8
Аспирин	51	24,3	33	36,2
Тиенопиридины	6	5,1	4	4,4
Тикагрелор	9	7,5	8	8,7
Сахароснижающие препараты	13	10,9	12	13,1
Нитраты (нитроспрей)	53	12,6	37	26,3

Мужчины с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе чаще принимали ингибиторы АПФ, диуретики и тиенопиридины, в отличие от женщин, которые принимали чаще нитраты, сахароснижающие препараты, тикагрелор, аспирин, статины и β-адреноблокаторы – препараты для лечения ишемической болезни сердца, а некоторые из них для лечения артериальной гипертензии. Это объясняется тем, что женщины, как

правило, более дисциплинированы в назначенной им терапии и внимательнее относятся к своему здоровью.

При поступлении в приемный покой регионального сосудистого центра, всем пациентам оценивался риск смерти по TIMI и по GRACE (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Группы больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI с острым инфарктом миокарда со стойким подъёмом ST

Пациенты	Высокий n / %	Умеренный n / %	Низкий n / %
Без разделения по полу	118 / 56,1	57 / 27,1	35 / 16,8
Мужчины	63 / 52,9	37 / 31,1	19 / 16,0
Женщины	44 / 48,3	17 / 18,6	30 / 32,9

Из таблицы 3.4 видно, что без разделения по полу большая часть пациентов имела высокий и умеренный риск летального исхода по TIMI (всего 83,2 %), и меньше – к низкому (16,8 %). При разделении по полу у мужчин наблюдалось идентичное соотношение рисков (84,0 % у мужчин с высоким и умеренным риском и 16,0 % – с низким), а вот у женщин с высоким риском наблюдалось 48,3 %, с низким риском 32,9 %, а с умеренным риском была самая малая часть – 18,6 %.

По шкале GRACE наблюдалось такое распределение пациентов по степени риска (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Шкала риска GRACE ОИМпST (при поступлении): распределение пациентов по степеням риска

Пациенты	Высокий n / %	Умеренный n / %	Низкий n / %
Без разделения по полу	107 / 50,9	63 / 30,0	40 / 19,1
Мужчины	45 / 37,8	47 / 39,4	27 / 22,6
Женщины	58 / 63,7	28 / 31,1	5 / 5,2

Как и ожидалось, пациентов с высоким и умеренным риском было больше, чем с низким в группе пациентов без разделения по полу (80,9 % против 19,1 %). Такая же картина была как в группе мужчин (77,2 % против 22,6 %), так и в группе женщин (94,8 % против 5,2 %).

При поступлении в региональный сосудистый центр всем пациентам проводилась либо чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика с дальнейшей медикаментозной терапией, либо системный тромболизис в сочетании с ЧТКА. В связи с этим пациенты были разделены на группы в соответствии с различными стратегиями лечения: 1) подгруппа ЧТКА; 2) подгруппа фармакоинвазивной стратегии в комбинации с ЧТКА. В полученных подгруппах оценивался средний балл риска по шкале TIMI (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Пациенты с ОИМпST: подгруппы технологий лечения

Показатели	ТЛТ + ЧТКА	Первичное ЧТКА со стентированием
Без разделения по полу, n / %	43 / 20,5 %	167 / 79,5 %
Соотношение мужчины/женщины	19 / 24	100 / 67
Баллы риска по TIMI	2,27	2,07

Поскольку больные находились в региональном сосудистом центре, то, как видно из таблицы 3.6, большинству наших пациентов проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (79,5 %). В нашем исследовании самая ранняя ЧТКА была проведена через 1 час 20 мин., самое позднее – через 22,5 часа. С учетом большой территории нашего региона и невозможностью доставления пациента в РСЦ в первые два часа от начала проявления первых признаков заболевания, процедуру тромболизиса провели 43 пациентам, эффективный он оказался у 32 больных (74,4 %), неэффективным у остальных 11 пациентов (25,6 %). Весь тромболизис был сделан на этапе скорой медицинской помощи. После тромболизиса всем пациентам была сделана ЧТКА. У пациентов с передним инфарктом миокарда, в отличие от нижнезадней локализации, по шкале

ТМІ риск смерти был выше (таблица 3.4), а также причины, по которым процедура тромболизиса была безуспешной, это многососудистое поражение коронарных сосудов, преимущественно передней нисходящей артерии (ПНА), наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета в анамнезе.

Чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике всего подверглись 167 пациентов. Средний срок проведения процедуры составил 12 часов (от 1 до 24 часов), т. е. все вмешательства выполнялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2017). По данным коронароангиографии, однососудистое поражение отмечалось у 91 пациента, двухсосудистое – у 32 пациентов, многососудистое – у 84 пациентов, ствол ЛКА – у трех. Всем пациентам проводилась операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием лекарственным покрытием сиролимус инфарктсвязанной (ИСА) артерии. Ангиографический успех был достигнут у 157 больных и сопровождался клиническим эффектом – положительной быстрой динамикой ОИМ. У 2 пациентов была проведена ангиопластика без стентирования, у двоих ранний тромбоз стента, у одного – операция АКШ в плановом порядке. Достоверной связи с ангиографическим результатом операции и различными факторами выявлено не было.

Всем пациентам в стационаре проводили стандартную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями РКО, ESC, ACCA по лечению ОИМпST: для обезболивания принимали наркотические анальгетики, НЛА, прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин или НМГ), ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, аспирин, БРА, статины, тикагрелор, диуретики, тиеноперидины (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Медикаментозное лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях отделения больных с острым коронарным синдромом

Группы препаратов	Мужчины ОИМпST (n = 119)		Женщины ОИМпST (n = 91)	
	n	%	n	%
Гепарин нефракционированный болюс	119	100,0	91	100,0
Гепарин нефракционированный в/в	107	87,3	77	84,7
НМГ	12	12,9	14	15,3
β-адреноблокаторы	96	80,6	80	87,9
Ингибиторы АПФ	101	84,8	79	86,8
Диуретики	24	20,1	16	17,5
БРА	18	15,1	11	12,1
Статины	119	100,0	91	100,0
Аспирин	119	100,0	91	100,0
Тиенопиридины	24	20,2	21	23,2
Тикагрелор	95	79,8	70	76,8
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	13	10,9	11	12,1
Нитраты в/в	16	13,4	10	10,9
Эплеренон (или верошпирон)	15	12,6	8	8,8
Наркотические анальгетики	119	100,0	91	100,0

Были оценены конечные точки «госпитального периода» наблюдения больных с ОИМ и внутрибольничная летальность больных с ОИМ с подъемом ST составила 8 человек (5 женщин и 3 мужчин). У 4 пациентов наблюдался кардиогенный шок (50 %), а жизнеугрожающие нарушения ритма – у остальных четырех человек (50%) (таблица 3.8). Конечные точки определялись у 119 мужчин и 91 женщины.

Таблица 3.8 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Осложнение	Мужчины ОИМпST n / %	Женщины ОИМпST n / %
Ранний тромбоз стента	1 / 0,8	1 / 1,1
Ранняя п/инфарктная стенокардия	5 / 4,2	7 / 7,7
Кардиогенный шок	3 / 2,5	5 / 5,5
Жизнеугрожающие нарушения ритма	5 / 4,2	9 / 9,8
С-А, А-В блокада (нарушения ритма)	11 / 9,2	14 / 15,4
Эпистенокардитический перикардит	—	2 / 2,2
Повторный ИМ	1 / 0,8	—
Разрыв сердечной мышцы	1 / 0,8	—
Госпитальная летальность	3 / 2,5	5 / 5,5

Частота сердечно-сосудистых осложнений коррелировала с оценкой риска в баллах по TIMI, а вот от срока поступления в стационар не зависела. К примеру, пациент, поступивший через полтора часа после развития клиники инфаркта миокарда, которому была сделана операция ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии сиролимус – покрытым стентом, умер через несколько часов от разрыва сердечной мышцы. И наоборот, подавляющее большинство пациентов имели благоприятный исход с отсутствием осложнений. В подгруппах с разными технологиями лечения: в подгруппе с фармакоинвазивной стратегией рецидив стенокардии наблюдался чаще (8,2 %), чем в подгруппе пациентов с комбинацией ЧТКА + медикаментозное лечение (7,4 %).

Стоит отметить, что за последние десять лет тактика оказания первой помощи и ведения пациентов с ОИМпST претерпела изменения, об этом говорит и уменьшение летальности в клиниках данного профиля. В диссертационном исследовании мы сравнили конечные точки госпитального и годичного периода и увидели, что с активным введением инвазивных методов лечения госпитальная летальность стала 3,8 %, а годичная – 6,2 %, что соответствует данным ведущих

клиник Европы, Российской Федерации [33] (отношение шансов (2,430)) (ДИ 0,557–10,596).

3.2 Постгоспитальный период, факторы риска неблагоприятных постгоспитальных исходов

Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда были оценены у 202 пациентов (8 умерло в стационаре). Период наблюдения составил 12 месяцев или 325,5 (291–360) дней. За этот период у 150 пациентов наблюдался благоприятный исход инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Было зарегистрировано 5 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. У некоторых пациентов было одновременно несколько сердечно-сосудистых событий: 45 – повторная реваскуляризация, у 23 была повторная госпитализация (вследствие коронарной ишемии), 4 госпитализации по поводу ХСН, 2 инсульта. Выявлено, что на развитие неблагоприятного годичного исхода у больных, перенесших ОИМпST, влияли следующие факторы: артериальная гипертензия, а также повышенный уровень глюкозы в крови (сахарный диабет II типа). Сочетание конечных точек наблюдалось у 13 пациентов (повторная госпитализация по поводу коронарной ишемии, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт, не коронарная реваскуляризация). Таким образом, один человек мог иметь 1, 2 или 3 «конечные точки» за весь период наблюдения.

Оценивалась терапия пациентов в течение года (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Медикаментозное лечение пациентов в течение года

Группы препаратов	Пациенты ОИМпST (n = 210)	
	n	%
β-адреноблокаторы	170	84,1
Ингибиторы АПФ	184	91
Диуретики	39	19,3
БРА	42	20,7
Статины	202	100,0
Аспирин	200	99,0
Тиенопиридины	21	13,8
Тикагрелор	181	86,2
Сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины (за исключением глибенкламида)	45	22,2
Эплеренон (или верошпирон)	31	15,3

Все пациенты принимали терапию согласно протоколу лечения больных ОИМпST.

Смерть от сердечно-сосудистых причин наблюдалась в 100 % случаев. Среднее время наступления летального исхода составило 196 дней. Первый случай смерти от сердечно-сосудистых событий был отмечен на 52-е сутки от развития инфаркта миокарда, а последний – на 340-й день сердечно-сосудистой катастрофы. Первое событие, не приведшее к смерти, зафиксировано на 41-й день после госпитализации по основному заболеванию (повторная коронарная ишемия, повторная коронарная реваскуляризация, инсульт), а последнее – на 390-й день.

Подводя итоги развития различных сердечно-сосудистых осложнений, можно с уверенностью сказать, что значимое число сердечно-сосудистых осложнений пришлось на первые два месяца после выписки из стационара (24,4 % от количества всех случаев). Самое большое количество смертельных и нефатальных случаев развития сердечно-сосудистых осложнений случилось в

первые шесть месяцев постгоспитального наблюдения – 72,1 и 55,6 % от суммы количества всех осложнений.

3.2.1 Клинические и функциональные факторы постгоспитального прогноза

Учитывая тот факт, что пациенты имели разную клинику, течение и прогноз заболевания, то они были разделены на две подгруппы (таблица 3.10). У 150 больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST наблюдался благоприятный исход, а у 60 – неблагоприятный.

В группе благоприятного и неблагоприятного прогноза процентное соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковое (57,3 % / 42,6 % и 55 % / 45 %), а вот средний возраст в группе неблагоприятного прогноза был больше, чем в группе благоприятного ((63,3 ± 1,5) года против (55,5 ± 1,5) лет).

Стоит отметить, что мужчин с неблагоприятным прогнозом было несколько больше, чем женщин.

Таблица 3.10 – Взаимосвязь клинических факторов и годовых исходов у больных с ОИМпST

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 150)		Значимые различия (p)	Группа неблагоприятного прогноза (n = 60)	
	n	%		n	%
Мужчины/женщины	86 / 64	57,3 / 42,6	—	33 / 27	55,0 / 45,0
Средний возраст, М ± s	55,5 ± 1,5	—	—	63,3 ± 1,5	—
Сроки поступления: до 2 ч./ до 1 сут.	144 / 6	96,0 / 4,0	p < 0,037	41 / 19	68,3 / 31,7
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	53	35,3	p < 0,050	28	46,6

Продолжение таблицы 3.10

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 150)		Значимые различия (p)	Группа неблагоприятного прогноза (n = 60)	
	n	%		n	%
ОИМ в анамнезе	37	24,6	$p < 0,030$	23	38,3
ЧКВ в анамнезе	18	12,0	$p < 0,031$	7	11,6
Операция АКШ в анамнезе	4	2,6	$p < 0,040$	2	3,3
Однососудистое поражение по КГ	78	52,0	$p < 0,050$	13	21,6
Многососудистое поражение по КГ	72	48,0	$p < 0,050$	47	78,3
Сахарный диабет 2 типа	22	14,6	$p < 0,050$	14	23,3
Артериальная гипертензия	104	69,3	$p < 0,049$	37	61,6
Курение	67	44,6	$p < 0,040$	41	68,3
ХБП свыше II ст.	58	38,6	$p < 0,050$	42	70,0
Дислипидемия	17	11,3	$p < 0,050$	11	18,3
Жизнеугрожающее состояние ритма	13	8,6	$p < 0,050$	8	13,3
Передняя локализация инфаркта миокарда	38	25,3	$p < 0,050$	24	40,0
Killip > II	15	10,0	$p < 0,050$	7	11,6

Большее количество пациентов с неблагоприятным прогнозом имели сроки поступления свыше 2 часов от начала симптомов, в отличие от пациентов с благоприятным прогнозом (31,7 против 4 %): ОШ 0,090 (ДИ 0,034–0,240). Известно, что необратимые изменения в миокарде проявляются через 30–40 мин. после развития клиники сердечно-сосудистого события, а через 4–6 часов умирает вся область миокарда с зоной недостаточности кровообращения [29]. Наличие

факторов риска увеличивало вероятность смерти пациентов в течение года: так, например, наличие ОИМ в анамнезе (38,3 % против 24,6 %), многососудистое поражение (78,3 % против 48,0 %) ОШ 2,023 (ДИ 1,263–3,237), сахарный диабет II типа (23,3 % против 14,6 %) ОШ 1,750 (95 % ДИ 1,600–4,590). Наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше II усугубляло ситуацию и увеличивала вероятность развития нефатального события (ОШ 2,100 (ДИ 1,300–5,600) Артериальная гипертензия почти в одинаковом количестве наблюдалась как в группе благоприятного, так и в группе неблагоприятного прогноза (69,3 % против 61,6 %). Наличие стенокардии напряжения или сосудистых заболеваний, или сочетание нескольких факторов, увеличивали вероятность неблагоприятного исхода: ОШ 3,500 (ДИ 1,280–7,350).

Также отрицательно влияли на исходы острого коронарного синдрома такие факторы, как ХБП II и более стадии ОШ 2,100 ДИ (1,200–4,600), курение ОШ 1,300 (ДИ 0,199–0,704). Было выявлено, что на отдаленные годовичные исходы положительное влияние оказывала первичная ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами в сравнении с фармакоинвазивной стратегией лечения, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск (отношение шансов (1,2) (ДИ 0,366–0,776).

Таким образом, резюмируя анализ по связи клинических факторов и годовичных исходов у больных, перенесших ОИМпST, можно утверждать, что наличие многососудистого поражения по данным селективной коронарографии в момент госпитализации, позднее поступление (спустя 2 часа от начала клинических проявлений заболевания), наличие подтвержденного СД 2 типа, стенокардии напряжения до индексного события, острой сердечной недостаточности по Killip выше II в момент поступления, ХБП II и более стадии увеличивает риск и усугубляет прогноз больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы. Для выявления коэффициентов влияния всех исследованных в данном разделе факторов на исход заболевания был применен многофакторный регрессионный анализ (см. раздел 3.3).

3.2.2 Маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В последние годы получило распространение изучение ассоциаций генетических маркеров с различными социально значимыми заболеваниями. В основном проводятся полногеномные ассоциативные исследования, направленные на изучение тысяч индивидов, в которых используются высокоплотные чипы для генотипирования.

В работе проведено реплицирование ассоциаций по 4 ОНП, отобранных по результатам GWAS, показавших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда: rs9349379 гена PHACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor).

Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов в контрольной группе и оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Потом анализировали ассоциацию ОНП с ИМ, сравнивая группу с ИМ и группу контроля по таблицам сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Далее такой же анализ проводился в подгруппах с разделением по полу, возрасту (таблица 3.11).

Из таблицы 3.11 следует, что как в общей группе, так и при разделении по полу, у носителей генотипа CC вероятность развития ИМ была выше, чем у носителей двух других генотипов (54,9 % против 36,2 %, 49,6 % против 36,9 %). Статистически достоверные различия имеются в общей группе и у мужчин. У женщин с ИМ частота генотипа CC 49,6 % против 36,9 % в контроле, достоверность различий отсутствует ввиду относительно небольшого размера женских групп. Носительство аллеля T можно считать условно протективным в отношении развития ИМ. Присутствие в генотипе аллеля T снижает отношение шансов развитие ИМ в 1,6 раза (ДИ 1,170–2,050).

Таблица 3.11 – Частоты генотипов rs2820315 у пациентов с ОИМпСТ и в контрольной группе

Генотипы	Без разделения по полу, n / %		Женщины n / %		Мужчины n / %	
	контроль	ИМ	контроль	ИМ	контроль	ИМ
ТТ	31 / 12,6	18 / 8,6	13 / 12,4	8 / 8,8	18 / 12,8	10 / 8,4
СТ	125 / 50,8	83 / 39,5	54 / 51,4	33 / 36,3	71 / 50,4	50 / 42,0
СС	90 / 36,6	109 / 51,9	38 / 36,2	50 / 54,9	52 / 36,9	59 / 49,6
p	0,004		0,031		0,103	

Далее была проведена оценка частоты аллелей rs2820315 гена LMOD1 и их ассоциации с ИМ (рисунок 3.1). Из приведенной ниже диаграммы видно, что у носителей аллеля Т риск развития инфаркта миокарда ниже, чем у носителей аллеля С ($p = 0,002$).

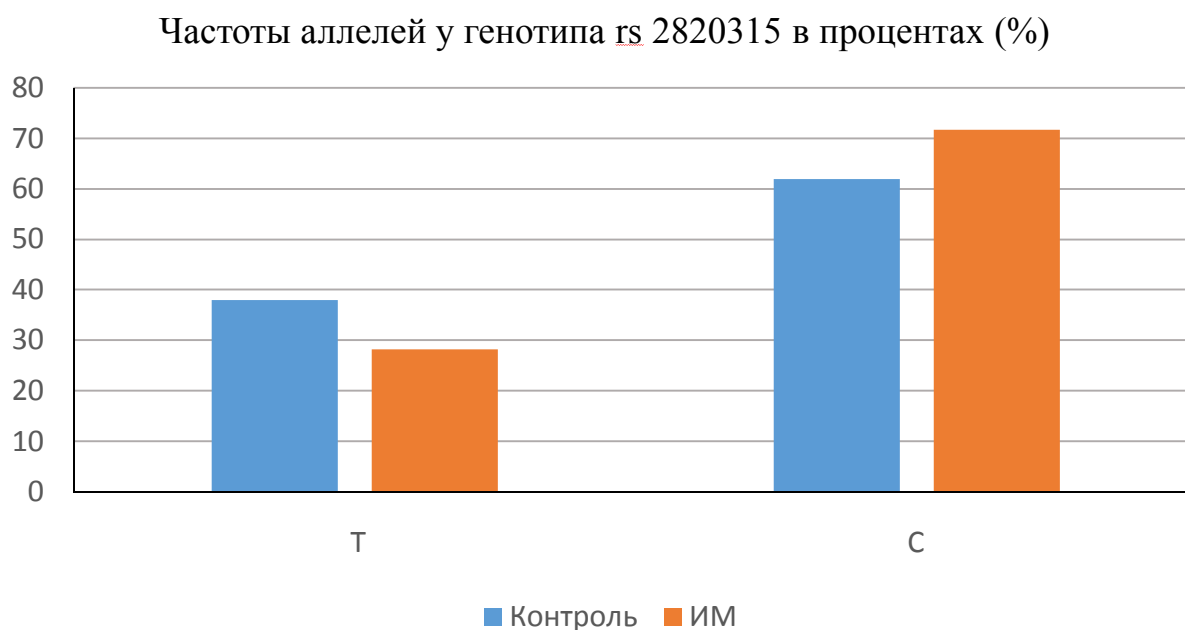


Рисунок 3.1 – Частоты аллелей полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 у пациентов с ИМ и в контроле

При разделении исследуемых групп на возрастные категории до 50 лет и 50 лет и старше, обнаружено у женщин старше 50 лет носительство генотипа СС

является фактором риска развития ИМ, тогда как носительство генотипа СТ, наоборот, условно протективный фактор в отношении развития ИМ (рисунок 3.2).

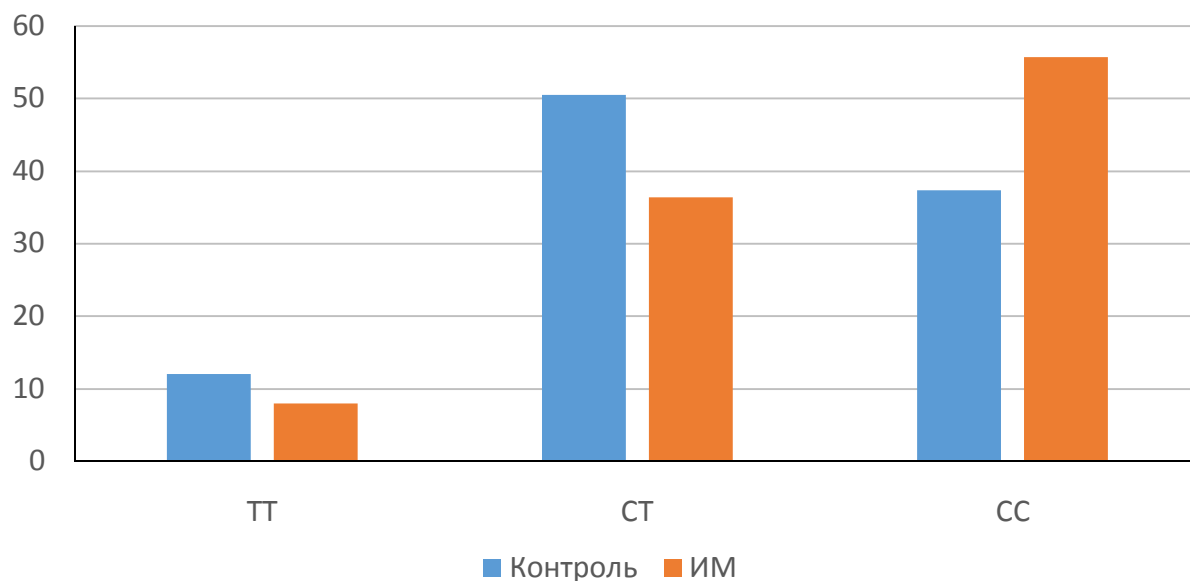


Рисунок 3.2 – Частоты генотипов rs2820315 гена LMOD1 у женщин старше 50 лет с ИМ и в группе контроля ($p = 0,043$)

При анализе частот генотипов rs9349379 гена RHACTR1 при разделении по возрасту было выявлено, что как у мужчин, так и у женщин моложе 50 лет генотип АА встречается реже при ИМ (33,3 % против 0 и 50 % против 11,1 %), то есть можно предполагать, что его носительство ассоциировано с условно протективным эффектом (таблица 3.12; рисунок 3.3).

Таблица 3.12 – Частоты генотипов rs9349379 гена RHACTR1 у пациентов моложе 50 лет с ИМ и в группе контроля

Генотипы	Женщины, n / %		Мужчины, n / %	
	контроль	ИМ	контроль	ИМ
АА	2 / 33,3	0 / 0,0	11 / 50,0	2 / 11,1
АG	0 / 0,0	3 / 100,0	6 / 27,3	10 / 55,6
GG	4 / 66,7	0 / 0,0	5 / 22,7	6 / 33,3
p	0,011		0,030	

Безусловно, это пока можно рассматривать лишь как некий предварительный результат, который ввиду относительно небольшого размера исследуемых групп нуждается в реплицировании, то есть в воспроизведении в независимом исследовании на больших группах, что является общепринятой практикой в генетике мультифакториальных заболеваний.

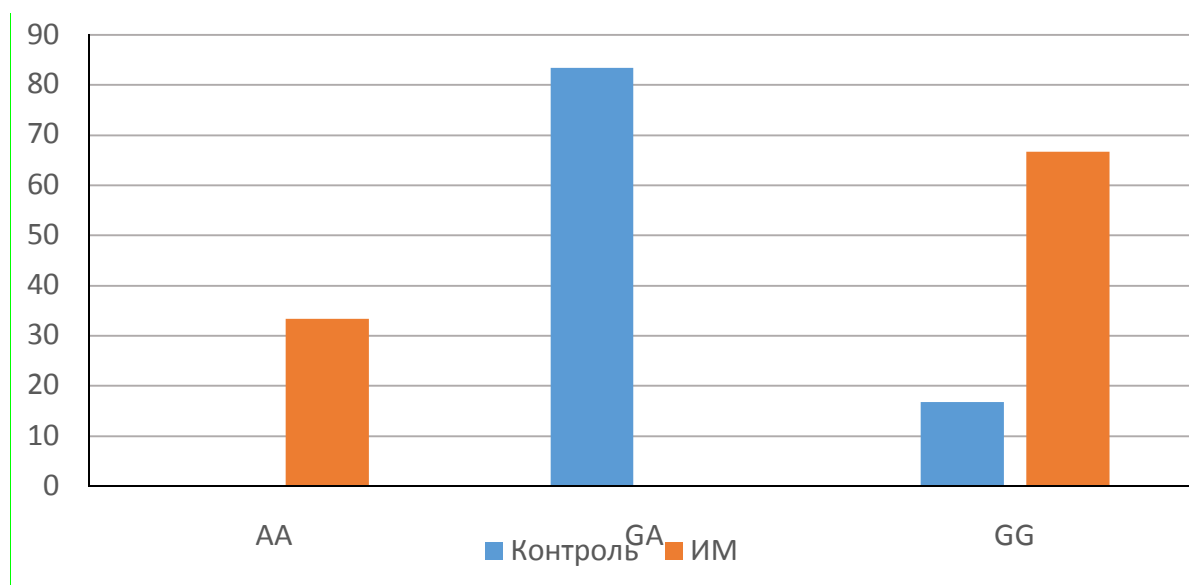


Рисунок 3.3 – Частоты генотипов rs1799883 гена FABP2 у женщин до 50 лет с ИМ и в группе контроля ($p = 0,500$)

Для подтверждения достоверности выявленных генетических предикторов ОИМпСТ был создан авторский калькулятор теории ОШ (раздел материалы и методы).

Анализ результатов, приведенных в таблице 3.13, показывает, что фактором риска развития ОИМпСТ оказалось носительство генотипа C/C rs2820315 гена LMOD.

Таким образом, впервые выявлен генетический маркер rs2820315 гена LMOD, ассоциированный с повышенным риском ОИМпСТ: лица с генотипом CC rs2820315 имеют повышенный риск ОИМпСТ на ЭКГ ОШ 2,304 (95% ДИ 1,156–4,589).

Таблица 3.13 – Ассоциации молекулярно-генетических маркёров с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Ген	Номер в базе dbSNP	Генотип	Отношение шансов (ОШ)	95 % ДИ ОШ	P	Принятие /отвержение гипотезы
PHACTR1	rs9349379	A/A	0,821	0,411–1,639	0,576	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	1,572	0,806–3,066	0,182	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	0,662	0,302–1,453	0,302	Гипотеза H_0 принимается
LMOD1	rs2820315	C/T	0,607	0,313–1,176	0,137	Гипотеза H_0 принимается
		T/T	0,449	0,168–1,203	0,104	Гипотеза H_0 принимается
		C/C	2,304	1,156–4,589	0,016	Гипотеза H_0 отвергается
FABP2	rs1799883	A/A	0,447	0,142–1,408	0,160	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	1,133	0,583–2,201	0,712	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	1,116	0,578–2,156	0,743	Гипотеза H_0 принимается
PROCR	rs867186	A/A	1,917	0,943–3,894	0,069	Гипотеза H_0 принимается
		A/G	0,768	0,383–1,537	0,455	Гипотеза H_0 принимается
		G/G	0,260	0,016–4,246	0,310	Гипотеза H_0 принимается

Также впервые выявлены генетические маркеры – rs2820315 LMOD1, ассоциированные с высоким риском ОИМпST; rs9349379 гена PHACTR1, наоборот, показал свои протективные свойства. Внедрение этого метода

исследования в практическое здравоохранение позволит персонифицированно подходить к оценке риска лечению пациентов и существенно повысит методы диагностики и лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

3.4 Многофакторный регрессионный анализ и построение модели годовых исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Для оценки вклада неблагоприятного прогноза ОИМпST был проведен многофакторный регрессионный анализ. С этой целью были включены следующие показатели: пол, возраст, тяжесть поражения сосудов, артериальная гипертензия, вид терапии, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности, сахарный диабет II типа, нарушение ритма, исходы (конечные точки), курение, ХБП свыше II степени, ожирение (ИМТ выше 30), rs9349379 генотип AA, rs9349379 генотип AG, rs9349379 генотип GG, rs2820315 генотип TT, rs2820315 генотип CT, rs2820315 генотип CC, rs1799883 генотип AA, rs1799883 генотип AG, rs1799883 генотип GG, rs867186 генотип AA, rs867186 генотип AG, rs867186 генотип GG. Из всех вышеперечисленных показателей свою связь с отдаленными неблагоприятными исходами у больных, перенесших ОИМпST, показали: поражение коронарных сосудов, наличие АГ в анамнезе, ЛПВП и наличие ФП.

По результатам предварительного анализа влияния различных факторов на исход были отобраны следующие (с соответствующим обозначением этих факторов):

- пол (мужской/женский) – Z1;
- многососудистое поражение сосудов – Z2;
- наличие АГ – Z3;
- стратегия лечения (первичное ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами и фармакоинвазивная стратегия) – Z4;
- уровень общего холестерина в ммоль/л – Z5;

- уровень ЛПВП в ммоль/л – Z6;
- уровень ЛПНП в ммоль/л – Z7;
- наличие сахарного диабета II типа – Z8;
- наличие фибрилляции предсердий – Z9.

Для установления количественных характеристик связи между этими факторами и исходом был выполнен корреляционный анализ данных (объем выборки составил 202 пациента – 8 умерли в стационаре). Вычисленные коэффициенты парной корреляции приведены в таблице 3.14. Желтым цветом выделены значимые коэффициенты парной корреляции.

Таблица 3.14 – Корреляционный анализ данных

	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Z8	Z9	Y
Z1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Z2	-0,230	1,000	—	—	—	—	—	—	—	—
Z3	0,001	-0,002	1,000	—	—	—	—	—	—	—
Z4	-0,082	-0,087	-0,072	1,000	—	—	—	—	—	—
Z5	0,025	-0,118	-0,095	-0,021	1,000	—	—	—	—	—
Z6	0,057	-0,037	0,108	0,091	0,250	1,000	—	—	—	—
Z7	0,047	-0,060	-0,149	-0,073	0,681	-0,357	1,000	—	—	—
Z8	-0,084	0,086	0,051	0,069	0,101	-0,037	0,048	1,000	—	—
Z9	-0,179	-0,008	-0,036	0,041	-0,141	-0,101	-0,007	0,014	1,000	—
Y	-0,097	0,266	0,194	0,079	-0,004	0,149	-0,035	0,021	0,179	1

Из таблицы 3.14 видно, что существенное влияние на исход оказывают следующие переменные (приведем их новые обозначения для удобства дальнейшего построения регрессионной модели с этими переменными):

- многососудистое поражение сосудов – X1;
- наличие АГ – X2;
- уровень ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л – X3;
- наличие фибрилляции предсердий – X4.

Заметим, что эти переменные слабо коррелированы между собой, что предотвращает появление эффекта мультиколлинеарности регрессионной модели, который отрицательно сказывается на точности вычисленных коэффициентов модели [6]. Поэтому все вышеназванные переменные можно включить в искомую регрессионную модель.

Так как зависимая переменная Y – принимает только два значения (1 – неблагоприятный исход, условное обозначение НИ, 0 – благоприятный исход, условное обозначение БИ), то в качестве математической модели была принята логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода.

В общем виде эта модель определяется уравнением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (3.1)$$

где $z(X) = \beta_0 + \sum_{j=1}^M \beta_j \cdot X_j$;

β_j – неизвестные коэффициенты регрессионной модели;

X_j – независимые переменные модели;

M – число переменных модели.

Видно, что значение $p(X)$ может меняться от 0 ($z(X) = -\infty$) до 1 ($z(X) = +\infty$) и поэтому значения $p(X)$ можно интерпретировать как вероятность неблагоприятного исхода. Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее условие:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (3.2)$$

где C_p – величина порога ($0 < C_p < 1$).

Очевидно, что от выбора пороговой величины C_p зависят точностные характеристики регрессионной модели. Выбор этой величины будет рассмотрен позже.

Для определенных выше переменных логистическая модель имеет вид (формула 3.3):

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4]}}. \quad (3.3)$$

Так как коэффициенты β_j неизвестны, то для них вычисляются соответствующие оценки b_j , и выборочное (экспериментальное) уравнение регрессии принимает вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4]}}. \quad (3.4)$$

где $\hat{p}(X)$ – оценка вероятности неблагоприятного исхода.

Обычно для вычисления оценок b_j используется метод наименьших квадратов [6]. К сожалению, табличный процессор Excel не содержит встроенной функции, позволяющей непосредственно вычислить оценки b_j . Поэтому нахождение этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), где такая возможность существует.

Для проверки адекватности логистической модели (уравнение 3.4) используют три характеристики [40]:

- коэффициент чувствительности $K_{чув}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода;
- коэффициент специфичности $K_{спец}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования благоприятного исхода;

- коэффициент точности $K_{точ}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода и правильного прогнозирования благоприятного исхода.

Для вычисления этих коэффициентов будем использовать таблицу 3.15.

Таблица 3.15 – Результат прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов

Исходы	Результат прогнозирования		
	благоприятный исход БИ (0)	неблагоприятный исход НИ (1)	итого
БИ (0)	a – число больных с БИ и результат прогнозирования БИ	b – число больных с БИ и результат прогнозирования НИ	a + b – общее число больных с БИ
НИ (1)	c – число больных с НИ и результат прогнозирования БИ	d – число больных с НИ и результат прогнозирования НИ	c + d – общее число больных с НИ

Тогда коэффициент чувствительности, коэффициент специфичности, коэффициент точности вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c+d}; \quad (3.5)$$

$$K_{спец} = \frac{a}{a+b}; \quad (3.6)$$

$$K_{точ} = \frac{a+d}{a+b+c+d}. \quad (3.7)$$

Очевидно, что значения величин a, b, c, d , а, следовательно, и величина коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ зависят от пороговой величины C_p , входящей в

условие (формула 3.2). Как выбрать эту пороговую величину? С одной стороны, при заниженных значениях C_p получаем *высокочувствительное прогнозирование* НИ или *гиперпрогнозирование* с небольшой вероятностью (риском) пропустить НИ, но это может привести к необоснованному лечению с использованием дорогих препаратов и возможно к серьезным побочным эффектам. С другой стороны, при завышенных значениях C_p получаем *высокоспецифичное прогнозирование*, но возрастает риск пропустить НИ со всеми вытекающими последствиями. Поэтому выбор пороговой величины C_p при прогнозировании с использованием логистической модели приобретает большое значение. В литературе [42] рекомендуется выбирать величину C_p из условия максимума величины $K_{точ}$. Для такого выбора необходимо вычислить значения $K_{точ}$ при разных значениях пороговой величины C_p . Для этого были выполнены следующие вычисления.

С использованием модуля РЕГРЕССИЯ пакета SPSS по пространственной выборке 210 пациентов строилось уравнение регрессии (3.4), а затем, изменяя значения порога C_p , вычислялся коэффициент $K_{точ}(C_p)$ (как функция порога C_p), а затем находилось значение $\hat{C}_p$, при котором функция $K_{точ}(C_p)$ принимала максимальное значение. На рисунке 3.4 показаны значения функции $K_{точ}(C_p)$. Графически можно определить, что при $\hat{C}_p = 0.35$ коэффициент точности принимает максимальное значение. Заметим, что точность такого графического вычисления $\hat{C}_p$ вполне достаточна для практических построений логистических моделей.

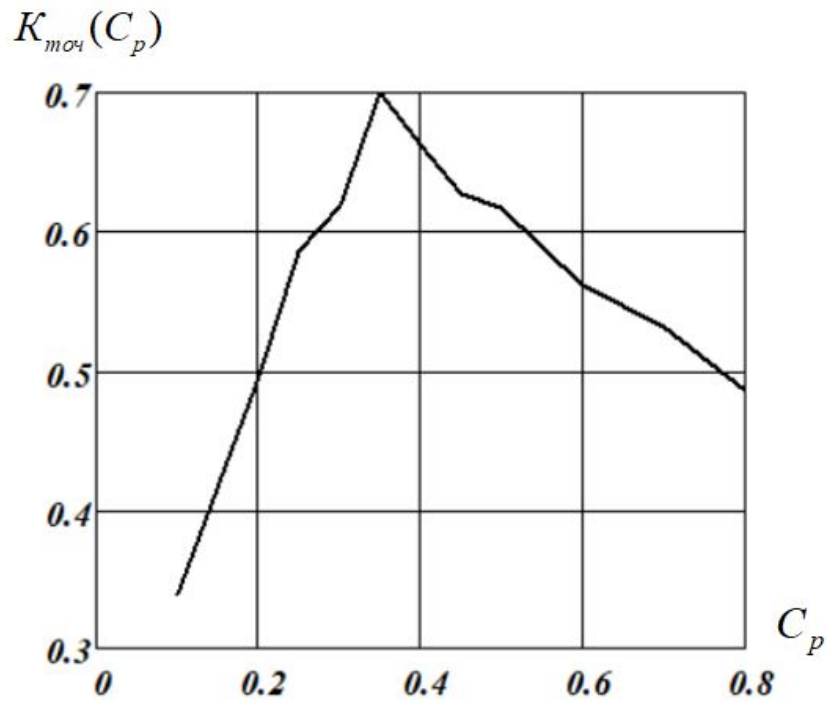


Рисунок 3.4 – График значений коэффициента точности

На рисунке 3.5 приведены графики коэффициентов $K_{чж}$ (сплошная кривая), $K_{снец}$ (точечная кривая) как функции порога C_p . Видно противоречивое влияние пороговой величины на значения этих коэффициентов. Из этого графика можно приблизительно определить значения коэффициентов $K_{чж} \approx 0.78$ и $K_{снец} \approx 0.67$.

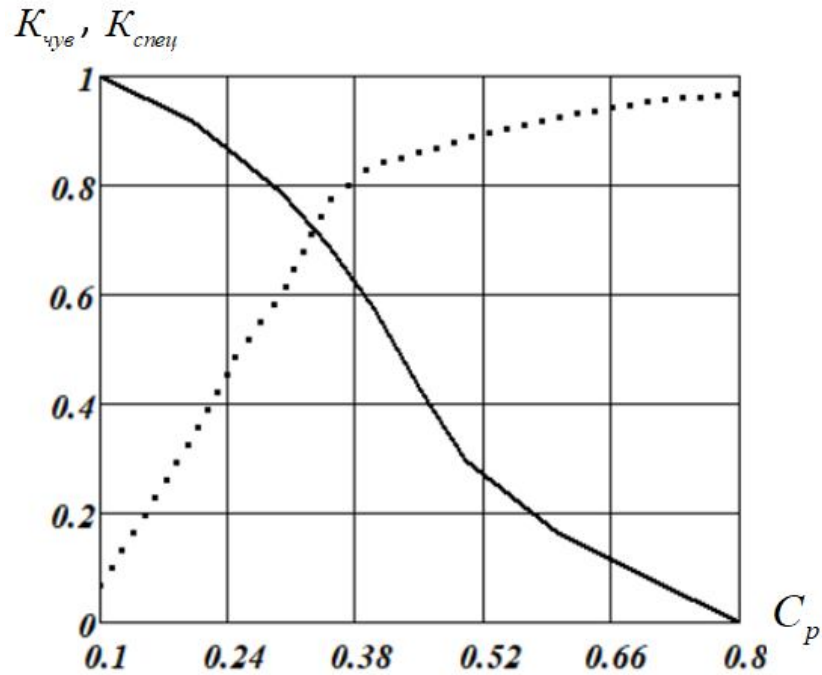


Рисунок 3.5 – Графики значений коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$

Рассмотрим еще одну характеристику, используемую при анализе логистической модели, так называемую характеристическую кривую (или ROC-кривую (y_{ROC} , x_{ROC})), которая показывает зависимость количество верных прогнозов НИ от количества неверных прогнозов НИ и представляет собой геометрическое место точек в декартовой системе координат с координатами (формула 3.8):

$$y_{ROC}(C_p) = K_{чув}(C_p), \quad x_{ROC}(C_p) = 1 - K_{спец}(C_p), \quad (3.8)$$

которые зависят от пороговой величины C_p . Идеальная прогностическая модель должна иметь Г-образную форму и проходить через верхний левый угол с координатами (0,1). Чем ближе характеристическая кривая проходит к этой точке, тем выше эффективность прогноза. На рисунке 3.6 показаны значения ROC-кривой для модели (уравнение 3.4), которая находится ниже идеальной

ROC-кривой и это говорит о среднем качестве логистической регрессии (уравнение 3.4).

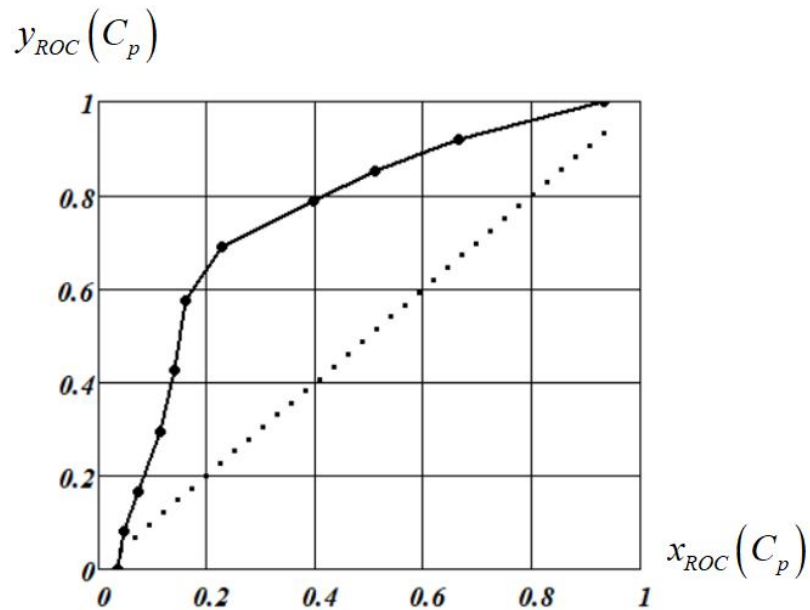


Рисунок 3.6 – График ROC-кривой логистической модели

Количественную оценку характеристической кривой можно провести, рассчитав площадь под ней – AUC-коэффициент. Аппроксимируя ROC-кривую кубическими сплайнами и вычисляя определенный интеграл (площадь под ROC-кривой), получаем значение равное 0,735. Приблизительная шкала значений AUC, отражающая качество прогноза такова [141]:

AUC = 0,9–1,0 – отличное качество;

AUC = 0,8–0,9 – высокое качество;

AUC = 0,7–0,8 – хорошее качество;

AUC = 0,6–0,7 – среднее качество;

AUC = 0,5–0,6 – плохое качество.

Видно, что у построенной модели качество выше среднего. Заметим, что ROC-кривая в виде прямой точечной линии на рисунке 3.6 имеет AUC = 0,5.

Перейдем к вычислению коэффициентов b_j в уравнении (3.4) логистической регрессии. Для этого обратимся к модулю РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS. В таблице 3.16 приведены вычисленные коэффициенты и там же показаны соответствующие этим коэффициентам Р-величины. Задав уровень значимости $\alpha = 0.1$, видим, что все приведенные Р-величины меньше α , и, следовательно, все вычисленные коэффициенты являются значимыми и могут входить в уравнение регрессии (3.4).

Таблица 3.16 – Значения коэффициентов b_j

Коэффициент	Значение	Р-величина коэффициента
b_0	-3.426	0.001
b_1	1.078	0.002
b_2	1.097	0.042
b_3	0.363	0.025
b_4	0.871	0.048

Подставим вычисленные коэффициенты b_j в уравнение (3.4). Получаем следующую логистическую модель:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-Z(X)}}, \quad (3.9)$$

где

$$Z(X) = -3.342 + 1.078X_1 + 1.097X_2 + 0.363X_3 + 0.871X_4. \quad (3.10)$$

Подставляя функцию (3.10) в (3.4), получаем логистическое уравнение регрессии:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-3.342 + 1.078X_1 + 1.097X_2 + 0.363X_3 + 0.871X_4]}}. \quad (3.11)$$

Используя выборку из 202 пациентов, определим коэффициенты $K_{\text{ув}}$, $K_{\text{спец}}$, $K_{\text{точ}}$ при принятом значении порога $C_p = 0.5$. Полученные значения a, b, c, d (см. таблицу 3.15) занесем в таблицу 3.17.

Таблица 3.17 – Результат прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов

Исходы	Результат прогнозирования		
	благоприятный исход БИ (0)	неблагоприятный исход НИ (1)	ИТОГО
БИ (0)	96	46	142
НИ (1)	14	46	60

Используя формулы (3.5)–(3.7), вычисляем:

$$K_{\text{ув}} = \frac{46}{60} = 0.77, \quad K_{\text{спец}} = \frac{96}{142} = 0.676, \quad K_{\text{точ}} = \frac{96 + 46}{202} = \frac{142}{202} = 0.702$$

Обобщая приведенные характеристики точности ($K_{\text{ув}}$, $K_{\text{спец}}$, $K_{\text{точ}}$, AUC-коэффициент) построенной модели (3.11), можно сделать вывод о возможности использования этой модели для прогнозирования исходов с неблагоприятным исходом.

Таким образом, при многофакторном анализе клинических, генетических, анамнестических факторов выявлено, что наибольшее влияние на однолетние исходы у пациентов, перенесших ОИМпСТ, оказывают многососудистое поражение сосудов, наличие АГ, уровень ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л, наличие фибрилляции предсердий. Эти факторы необходимо учитывать при разработки персонифицированной программы реабилитации и вторичной профилактики пациентов.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как проанализировано в диссертационном исследовании, основная причина госпитализаций пациентов в региональный сосудистый центр была инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (в 100 % случаев). Несмотря на отработанные стандарты временного интервала оказания скорой медицинской помощи, 20 % от общего количества пациентов поступили в последующие 2 часа от развития коронарных событий с последующей проведенной процедурой тромболизиса. Основная причина «задержки» связана с тем, что данная группа пациентов транспортировалась бригадой скорой медицинской помощи из районных центров в региональный сосудистый центр города, где расстояние составляет от 100 до 200 км (г. Новосибирск – р. ц. Тогучин – 112 км). Поздняя госпитализация городских пациентов была связана, вероятнее всего, с низкой информированностью о данном жизнеугрожаемом заболевании, при том, что предшествующая стенокардия в анамнезе регистрировалась у половины пациентов. Об этом факте говорят и данные различных мировых исследований [19; 32].

В диссертационном исследовании выявлено снижение летальности в сравнении с дореперфузионным периодом с 6,2 до 3,8 % (отношение шансов 2,430 (ДИ 0,557–10,596). Это соответствует данным других региональных сосудистых центров на территории Российской Федерации [2]. Стоит отметить, что в сравнении с работой, проводимой новосибирскими исследователями на базе отделения неотложной кардиологии в 2009–2010 гг., где все ЧТКА проводились отсрочено, в этом исследовании все ЧТКА проводились согласно протоколу лечения ОИМпST в первые 2 часа от развития первых симптомов (исключение – отдаленные районы области) [17]. Такая быстрая помощь стала возможной с открытием региональных сосудистых центров в 2012 г.

Анализ анамнеза больных, поступивших в региональный сосудистый центр № 1, показал, что большое количество пациентов поступали с предшествующей стенокардией напряжения (44,5 % мужчины и 40,6 % женщины), острый инфаркт

миокарда в анамнезе (12,6 % мужчины и 13,1 % женщины), операцией ЧТКА (9,2 % мужчины и 6,5 % женщины), операцией АКШ (1,6 % мужчины и 1,1 % женщины). А при поступлении в РСЦ в анамнезе из заболеваний, увеличивающих риск острого коронарного события, у пациентов имелись сахарный диабет 2 типа (34,4 % мужчины и 36,2 % женщины), артериальная гипертензия (85,7 % мужчины и 70,3 % женщины), жизнеугрожающие нарушения ритма (9,2 % мужчины и 6,5 % женщины), из наследственности – смерть родственников первой линии родства в возрасте 55–65 лет от сердечно-сосудистых заболеваний (31,9 % у мужчин и 48,3 % у женщин), из привычек – курение (36,9 % у мужчин и 21,9 % у женщин). Среди поступивших мужчин было больше, чем женщин (119 мужчин и 91 женщина). В зарубежной литературе также приводятся примеры госпитализаций коморбидных пациентов с ОИМпST. Так, например, во французском регистре отмечается, что за последние 10 лет доля поступлений пациентов с сахарным диабетом, ожирением и артериальной гипертензией увеличилась [47].

Проанализировав локализацию поражения миокарда, из представленных данных стало понятно, что ниже-задняя локализация миокарда встречалась чаще у пациентов с ОИМпST, чем поражение передней стенки (68,7 % и 31,3 % соответственно). А вот у пациентов индийской популяции, наоборот, большее количество пациентов с ОИМпST поступало с передней локализацией ИМ [74]. Такие разные данные говорят о разнородности групп обследованных пациентов.

Также в диссертационном исследовании анализ догоспитальной терапии показал высокую частоту применения ингибиторов АПФ (50,4 % мужчины и 40,6 % женщины), диуретиков (3,3 % мужчины и 2,1 % женщины), тиенопиридинов (5,1 % мужчины и 4,4 % женщины), антитромбоцитарных препаратов (24,3 % мужчин и 36,2 % женщин) при лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, что соответствует европейским и национальным рекомендациям [35; 57].

По стратегиям реперфузионного лечения пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа ЧТКА сералимус-покрытыми стентами и подгруппа

фармакоинвазивной стратегии. У 11 пациентов из группы фармакоинвазивной стратегии тромболизис оказался неэффективным. У этих пациентов имело место многососудистое поражение коронарных артерий, а также наличие сопутствующей коморбидной патологии в анамнезе: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. В подгруппе ЧТКА сералимус-покрытыми стентами самое раннее ЧТКА было проведено через 1 час 20 минут от развития симптомов, самое позднее – через 22,5 часа. По данным исследования Соединенных штатов, самое позднее ЧТКА проводилось через 12 часов после развития симптомов [75].

В подгруппе ЧТКА сералимус-покрытыми стентами отмечено снижение госпитальной летальности до 3,19 %. Во многих зарубежных исследованиях не было существенной разницы между постановками голометаллических стентов и с лекарственным покрытием, данные оценивались на годовых исходах [75].

В диссертационном исследовании были оценены конечные точки госпитального периода наблюдения пациентов с ОИМпСТ. По двум причинам 8 пациентов имели фатальный исход – жизнеугрожаемое состояние ритма (50 %) и кардиогенный шок (50 %). Стоит отметить, что частота сердечно-сосудистых осложнений не зависела от сроков поступления в стационар, но коррелировала с более высокими баллами по шкале GRACE и TIMI. У пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда был выше риск летального исхода.

При сравнении реперфузионных стратегий лечения было выявлено, что благоприятный госпитальный и постгоспитальный исход имели пациенты из подгруппы первичной ЧТКА со стентированием сералимус-покрытыми стентами (рецидив стенокардии 7,4 % против 8,2 % соответственно).

В постгоспитальном периоде наблюдения все пациенты были разделены на две подгруппы: группа благоприятного и неблагоприятного прогноза. Анализ годового наблюдения показал, что фатальный исход в 100 % случаев регистрировался по причине сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании проанализированы конечные точки и было обнаружено, что у большинства пациентов наблюдалось сочетание конечных точек. Подобная картина наблюдается и во французском регистре [47]. В группе благоприятного

прогноза возраст был несколько меньше, чем в группе неблагоприятного ($55,5 \pm 1,5$) года и ($63,3 \pm 1,5$) лет соответственно).

Анализ суммарных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений показал, что большая часть осложнений приходится на 1 месяц после выписки из стационара, когда еще действуют причины, связанные с острой ситуацией, а именно: ранний тромбоз стента, активность миомаляции, замещение рубцовой тканью, ремоделирование миокарда и его электрическая нестабильность, также пациент может нарушить режим приема лекарств, что согласуется с данными британских ученых [12].

При анализе постгоспитальных исходов выявлено, что группа пациентов с неблагоприятным исходом оказалась в три раза меньше, чем с благоприятным (150 и 60 человек соответственно). В группе с неблагоприятным прогнозом наличие факторов риска увеличивало вероятность смерти пациентов в течение года: такие как многососудистое поражение ОШ 2,023 (ДИ 1,263–3,237), сахарный диабет II типа ОШ 1,750 (95 % ДИ 1,600–4,590), наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше II (ОШ 2,100 ДИ (1,300–5,600)), артериальная гипертензия ОШ 2,300 (ДИ 1,100–5,700), ХБП II ОШ 2,100 (ДИ 1,200–4,600). Наличие стенокардии напряжения или сосудистых заболеваний, или сочетание нескольких факторов, увеличивали риск развития неблагоприятного исхода ОШ 3,500 (ДИ 1,280–7,350). Аналогичная ситуация наблюдалась и в исследовании русских ученых, проведенное 10 лет назад [20]. Также подобные данные приводятся в работах российских и зарубежных исследователей [59; 62; 77].

С целью выявления коэффициента влияния у каждого из изученных факторов клинико-демографических, биохимических, функциональных на отдаленные годовичные исходы у пациентов, перенесших ОИМпСТ, был проведен многофакторный регрессионный анализ с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS 17.0.5. Первоначально в анализ были включены 80 факторов: пол, возраст, тяжесть поражения сосудов, артериальная гипертензия, вид терапии, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности, сахарный

диабет II типа, нарушение ритма, исходы (конечные точки), курение, ХБП выше II степени, ожирение (ИМТ выше 30), rs9349379 генотип AA, rs9349379 генотип AG, rs9349379 генотип GG, rs2820315 генотип TT, rs2820315 генотип CT, rs2820315 генотип CC, rs1799883 генотип AA, rs1799883 генотип AG, rs1799883 генотип GG, rs867186 генотип AA, rs867186 генотип AG, rs867186 генотип GG и т. д.

Было выявлено, что наибольшее влияние на однолетние исходы у пациентов, перенесших ОИМпСТ, имеют многососудистое поражение сосудов, наличие АГ, уровень ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л, наличие фибрилляции предсердий с коэффициентами влияния 0,266; 0,194; 0,149; 0,179 соответственно. В целом в мире нет однозначно принятой шкалы для оценки годовичных исходов, поэтому в исследовании была предпринята попытка создания регрессионного анализа помимо известной шкалы GRACE и шкалы (Ложкина Н. Г., 2017), придуманной российскими исследователями для определенных вариантов генотипов, но недостатком работы было то, что она проводилась в 2009–2010 гг., когда еще не было сосудистых центров, не было первичной ЧТКА [17].

В предыдущие десятилетия очень актуальным стало изучение генетических маркеров с заболеваниями, стоящими на первых местах в мире по числу заболеваемости и смертности. В основном проводятся полногеномные ассоциативные исследования, направленные на изучение тысяч индивидов, в которых используются высокоплотные чипы для генотипирования.

В работе проведено реплицирование ассоциаций по 4 ОНП, отобранным по результатам GWAS, показавшим ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда: rs9349379 гена PHACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor) [92; 132; 133; 134; 135; 136]. Анализ проводился в подгруппах с разделением по возрасту (старше 50 лет и моложе 50 лет), по полу (мужчина и женщина), также было проведено исследование в общей группе и сравнение с группой контроля.

Анализ частоты аллелей у полиморфизма rs2820315 показал, что

носительство аллеля Т можно считать условно протективным в отношении развития ИМ в 1,6 раза (ДИ 1,170–2,050).

Анализ разделения по возрасту у полиморфизма rs2820315 показал, что у женщин старше 50 лет с носительством генотипа СС – фактор развития ИМ, а генотип СТ, наоборот, обладает протективными свойствами в отношении развития ИМ. При разделении по возрасту и мужчин, и женщин было выявлено, что как у мужчин, так и у женщин моложе 50 лет генотип АА встречался реже при ИМ у генотипов rs9349379 гена RHACTR1 (33,3 % против 0,0 % и 50,0 % против 11,1 %), то есть он обладает протективными свойствами. Безусловно, пока это можно рассматривать как некий предварительный результат, в перспективе будет увеличение групп, а, следовательно, и точность выборки будет возрастать. Для достоверности выявленных генетических маркеров был придуман авторский калькулятор ОШ. Но судя по этому калькулятору, фактором риска развития ИМ является носительство генотипа С/С rs2820315 гена LMOD ОШ 2,304 (ДИ 0,168–1,203).

Резюмируя все вышеперечисленное, впервые выявленные генетические маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития ОИМпСТ, – это генетические маркер rs2820315 гена LMOD, генотип СС. Гены, обладающие протективными свойствами – это rs9349379 гена RHACTR1.

Внедрение генетического способа исследования позволит персонифицированно подходить к лечению пациентов и предугадывать развитие инфарктам миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании показано, что причиной смерти пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в госпитальном периоде стали осложнения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (кардиогенный шок и жизнеугрожающие нарушения ритма), причиной смерти в отдаленном прогнозе стали сроки поступления свыше 2 часов. Также наличие факторов риска, коморбидности и вредных привычек (курения) увеличивало риск развития неблагоприятного исхода в течении года.

С открытием региональных сосудистых центров и внедрением малоинвазивных методик отмечено снижение госпитальной летальности — летальность с 6,2 до 3,8 %.

Всем пациентам оценивался риск по шкале GRACE, TIMI, KILLIP, которые помогали определить вид терапии для каждого конкретного пациента (тромболизис, ЧТКА).

В диссертационном исследовании анализ догоспитальной терапии показал высокую частоту применения ингибиторов АПФ, диуретиков и тиазопиридинов при лечении артериальной гипертензии, что соответствует европейским рекомендациям (на 100 %).

В диссертационном исследовании был проведен многофакторный корреляционный анализ. Было установлено, что некоторые факторы имеют большую корреляцию (ориентируясь на отношение шансов) с неблагоприятными исходами у больных с ОИМпST: тяжесть поражения сосудов, уровень ЛПВП, наличие АГ в анамнезе, наличие ФП.

В научной работе изучали 4 генетических маркера, которые показали свою ассоциацию с риском развития ОИМпST (по данным GWAS), впервые выявлены различные степени корреляций этих ОНП с исходами отдаленного периода после ОКС или с факторами, оказывающими сильное влияние на прогноз (по показателю отношения шансов). Некоторые варианты генотипов имели более значимые корреляции с исходами или с известными факторами неблагоприятного

прогноза у женщин, а другие – у мужчин.

Впервые выявлены генетические маркеры – rs9349379 и rs2820315, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Генетический анализ пациентов сможет тщательнее диагностировать риск развития ОИМпST, а также моделирование исходов у каждого конкретного пациента.

ВЫВОДЫ

1. Инвазивная стратегия лечения – первичная ЧТКА со стентированием стентами, покрытыми сиролимусом, проведенная в первые 2 часа от начала симптомов показала лучшие результаты в сравнении с фармакоинвазивной стратегией: тромболизисом теноктеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием по влиянию на госпитальные исходы острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST, снижая риск фатальных сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (2,430) (ДИ 1,557–10,596)).

2. На отдаленные годовичные исходы положительное влияние оказывает первичная ЧТКА со стентированием сиролимус-покрытыми стентами в сравнении с тромболизисом теноктеплазой в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск (отношение шансов (1,200) (ДИ 0,366–0,776)).

3. Генетическими маркерами риска развития ОИМпST являются: носительство аллеля T rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1) -снижает риск развития ИМ в 1,6 раза (ДИ 1,170–2,050); генотип AA rs9349379 гена RHACR1 обладает протективным действием у лиц моложе 50 лет.

4. Наибольший вклад в риск развития ОИМпST оказывает генотип CC rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), ОШ 2,304 (ДИ 1,156–4,589); на ближайшие и отдаленные исходы изученные генетические маркеры не влияют.

5. При построении многофакторной модели оценки риска годовичных неблагоприятных исходов выявлены наиболее значимые маркеры: многососудистый характер поражения коронарных сосудов (0,266), уровень ЛПВП ниже 0,9 мм/л (0,194), наличие АГ в анамнезе (0,149), наличие ФП (0,179).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практическом здравоохранении для оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использовать многофакторную математическую модель, представленную в табличном процессоре Excel:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[-3.342 + 1.078X_1 + 1.097X_2 + 0.363X_3 + 0.871X_4]}}$$

где X_1 – многососудистое поражение;

X_2 – Наличие АГ;

X_3 – Уровень ЛПВП ниже 0.9 ммоль/л;

X_4 – Наличие фибрилляций предсердий.

По результатам вычислений можно сделать выводы о благоприятном или неблагоприятном прогнозе, при котором ожидается одно из сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ОИМпST (повторная госпитализация по поводу коронарной ишемии, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт, некоронарная реваскуляризация). Определение у пациента «неблагоприятного прогноза» должно привлечь повышенное внимание всех специалистов, участвующих в реабилитации и вторичной профилактике этого заболевания.

2. Для оценки повышенного риска развития острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST у лиц, имеющих семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников первой линии родства, рекомендуется исследовать молекулярно-генетические маркеры: rs2820315 ген LMOD1, rs9349379 ген PHACTR1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АСК	– ацетилсалициловая кислота
БСК	– Болезни системы кровообращения
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	– индекс массы тела
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ОИМпST	– острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента
ОКСпST	– острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST
ОНП	– одонуклеотидные последовательности
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	– Российская Федерация

СД	– сахарный диабет
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФР	– факторы риска
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О. В. Тикагрелор и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Что изменится после исследования treat? / О. В. Аверков, В. И. Вечорко // Рос. кардиол. журнал. – 2018. – № 9. – С. 65–70.
2. Барбараш, О. Л. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, И. С. Быкова // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 26–32.
3. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики/ С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Вестник Росздравнадзора. – 2018.– № 5. –С. 12–18.
4. Влияние метаболического синдрома на отдаленный прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST /А. М. Абдельлатиф [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 1 . – С. 68–75.
5. Влияние разных критериев диагностики метаболического синдрома на оценку прогноза у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST / А. И. Каминный [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 4. –С. 66–73.
6. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – СПб. : Лань. – 2016. – 260 с.
7. Генетические предикторы развития острого коронарного синдрома [Электронный ресурс] / Н. Г. Ложкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27886>.
8. Гипоагрегационный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор / Е. В. Тавлуева

[и др.] // Атеротромбоз. – 2016. – № 2. – С. 54–60.

9. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний : национальные клинические рекомендации. – СПб., 2017. – 164 с.

10. Какорин, С. В. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2 типа от острого инфаркта миокарда по данным многоцентровых рандомизированных исследований / С. В. Какорин, Р. А. Искандарян, А. М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2016. – № 2. – С. 141–149.

11. Кардиоваскулярная профилактика. 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 6. – С. 7–122.

12. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В. Н. Максимов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 10. – С. 33–41.

13. Лагута, П. С. Тикагрелор при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме: новые возможности применения / П. С. Лагута, Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. – № 2. – С. 16–25.

14. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 12. – С. 131–142.

15. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? / Н. Б. Губергриц [и др.] – М. : Прима Принт, 2017. – 96 с.

16. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2015. – № 9. – С. 25–31.

17. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST /

Н. Г. Ложкина [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 8. – С. 28–31.

18. Особенности госпитального течения инфаркта миокарда у больных с нарушениями углеводного обмена / Б. У. Марданов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 477–482.

19. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин / Р. Т. Сайгитов [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2006. – № 1. – С. 63–70.

20. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / А. И. Калинская [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 9. – С. 12–16.

21. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра рекорд-3 / В. В. Рябов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 11. – С. 15–21.

22. Перепеч, Н. Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (часть 1) / Н. Б. Перепеч // Кардиосоматика. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 70–81.

23. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II / В. А. Бражник [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 10. – С. 22–27.

24. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома [Электронный ресурс] / Н. Г. Ложкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9952>.

25. Проспективное исследование Orsiro OCT Healing Russia: анализ эндотелиального покрытия сиролимус-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием с помощью оптической когерентной томографии через три месяца после чрескожного коронарного вмешательства / Е. И. Кретов [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 134–145.

26. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом пациентов поликлиники при многолетнем

наблюдении / Б. А. Сидоренко [и др.] // Клин. вестник. – 2017. – № 1. – С. 55–60.

27. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (EOKESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH), 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 12. – С. 143–228.

28. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Рос. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 9–63.

29. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 5. – С. 103–158.

30. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / А. L. Catapano [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – N 5 – С. 7–77.

31. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / G. Montalescot [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 7. – С. 7–79.

32. Сердечно-сосудистые заболевания: информационный бюллетень № 317 [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

33. Смертность населения Новосибирской области от болезней системы кровообращения в 2017 году: пресс-релиз № 149 от 23 июля 2018 года [Электронный ресурс] // Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области – Новосибирск, 2018. – Режим доступа: http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/news_issues/6e1c5680465f9e70ae08eeedf35b80.

34. Смирнова, М. Д. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия / М. Д. Смирнова, Ф. Т. Агеев // РЖМ. – 2018. – № 11 (1). – С. 42–46.

35. Современное поколение стентов с лекарственным покрытием: фокус

на сиролимус-покрытый стент «Калипсо» /А. Н. Кудряшов [и др.] // Патол. кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 37–43.

36. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование/С. А. Бойцов [и др.] // Терапевт. арх. – 2017. – № 9. –С. 53–59.

37. Цанава, И. А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания / И. А. Цанава, Л. А. Шаронова, А. Ф. Вербовой // РМЖ. – 2017. – № 11. –С. 785–789.

38. Цели и структура российского реестра острых коронарных синдромов (Русакср) / В. И. Гриднев [и др.] // Clin. Cardiol. – 2016. – Т. 39, № 1. – С. 1–8.

39. Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий /А. М. Бабунашвили [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 8. –С. 42–50.

40. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований/ В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

41. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Marco Roffi [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 267–315.

42. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the european society of cardiology (esc) and of the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) / M. Valgimigli [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 213–260.

43. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of

acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119 – 177.

44. A comprehensive 1000 Genomes–based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease / M. Nikpay [et al.] // *Nature Genetics.* – 2015. – Vol. 47, № 10. –P. 1121–1130.

45. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression / Rajat M. Gupta [et al.] // *Cell.* – 2017. – Vol. 170, № 3. – P. 522–533.

46. Acute coronary syndrome: Is there a place for direct oral anticoagulants? / G. Cayla [et al.] // *Presse. Med.* – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 919–925.

47. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (french registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015 / E. Puymirat [et al.] // *Circulation.* –2017. –Vol. 136, № 20. – P. 1908–1919.

48. Age as a prognostic factor in patients with acute coronary syndrome undergoing urgent/emergency cardiac surgery / E. Crudeli [et al.] // *Heart. Lung. Circ.* – 2015. – Vol. 24, № 9. – P. 845–853.

49. Alberty, R. Prevalence of conventional cardiovascular risk factors in patients with acute coronary syndromes in slovakia / R. Alberty, M. Studenčan, F. Kovář // *Central European J. of Public Health.* – Vol. 25, № 10. – P. 77–84.

50. Apolipoproteins A1, B, and apoB/apoA1 ratio are associated with first ST-segment elevation myocardial infarction but not with recurrent events during long-term follow-up / M. C. Bodde [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 5. – P. 520–538.

51. Association between ACE gene polymorphism and QT dispersion in patients with acute myocardial infarction / Z. Karahan [et al.] // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2016. –Vol. 108. – P. 117–121.

52. Association between metabolic syndrome and acute myocardial infarction (AMI) / S. I. Sarkar [et al.] // *Mymensingh Med J.* – 2016. –Vol. 25, № 4. – P. 628–634.

53. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population / S. Abbas [et al.] // *Ann. Hum. Biol.* – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 461–469.

54. Association of soluble endothelial protein C receptor plasma levels and PROCR rs867186 with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in coronary artery disease patients: the athero gene study [Electronic resource] / C. Kallel [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2012. –

URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136988>.

55. Association of the PHACTR1/EDN1 genetic locus with spontaneous coronary artery dissection / D. A. Adlam [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73, № 1. – P. 58–66.

56. Associations of the lipid genetic variants Thr54 (FABP2) and -493T (MTTP) with total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican subjects / K. Gonzalez-Becerra [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1467–1476.

57. Awareness of cardiovascular disease, its risk factors, and its association with attendance at outpatient clinics in acute coronary syndrome patients / S. Y. Martsevich [et al.] // *Integr Med Res.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 240–244.

58. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [Electronic resource] / The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.

59. Circadian clock genes and circadian phenotypes in patients with myocardial infarction / I. Škrlec [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 224–229.

60. Clinical characteristics and prognosis of acute coronary syndrome in young women and men: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / Q. Ma [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 228, № 1. – P. 837–843.

61. Clinical outcomes in trials evaluating lipid-lowering drugs / J. Butters [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 447.

62. Comparison of myocardial microcirculatory perfusion after catheter-administered intracoronary thrombolysis with anisodamine versus standard thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction / Y. Fu [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 93, № S1. – P. 859–845. – (Special Issue, Technique, and Outcome in Cardiovascular Intervention).

63. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department / J. M. Poldervaart [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 227, № 15. – P. 656–661.

64. Coronary artery bypass surgery within 48 hours after cardiac arrest due to acute myocardial infarction / C. Grothusen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 297–302.

65. Coronary artery disease associated gene Phactr 1 modulates severity of vascular calcification in vitro / R. Aherrahrou [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 491, № 2. – P. 396–402.

66. Coronary atheroma composition and its association with segmental endothelial dysfunction in non-ST segment elevation myocardial infarction: novel insights with radiofrequency (iMAP) intravascular ultrasonography / R. Puri [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 247–257.

67. Crea, F. acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment / F. Crea, P. Libby // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136, № 12. – P. 1155–1166.

68. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA) / S. Schulz [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 88. – P. 71–76.

69. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018 / Y. Ozaki [et al.] // *Cardiovasc. Interv. Ther.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 178–203.

70. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes / M. Lettino [et al.] // *Eur. Heart. J.*

Cardiovasc. Pharmacother. – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 198–213.

71. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring / G. Bivona [et al.] // Clin. Biochem. – 2018. – Vol. 58. – P. 1–4.

72. Differences in management and outcomes for men and women with ST-elevation myocardial infarction / E. Khan [et al.] // Med. J. Aust. – 2018. – Vol. 209, № 3. – P. 118–123.

73. Different treatments for acute myocardial infarction patients via outpatient clinics and emergency department / C. W. Chien [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 2. – P. e13883.

74. Dilemma of localization of culprit vessel by electrocardiography in acute myocardial infarction / S. Thrudeep [et al.] // Indian. Heart. J. – 2016. – Vol. 68 Suppl 2(S2). – P. 15–17.

75. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease / K. H. Bønaa [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1242–1252.

76. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events/ M. S. Sabatine [et al.] // N Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, № 16. – P. 1500–1509.

77. Electrocardiogram changes due to myocardial infarction in a patient with selective His bundle pacing / K. Curila [et al.] //Kardiol. Pol. – 2019. – Vol. 77, № 2. – P. 237.

78. Endothelial vascular markers in coronary surgery / D. M. Valencia-Nuñez [et al.] // Heart. Vessels. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 1390–1399.

79. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease / W. Herrington [et al.] // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 535–546.

80. Erne, P. Centenarians with acute coronary syndrome – biological and not chronological age counts / P. Erne, A. W. Schoenenberger, D. Radovanovic // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 187. – P. 154.

81. Estrogenic Impact on Cardiac Ischemic/Reperfusion Injury / S. Sivasinprasasn [et al.] // J. of Cardiovasc. Trans. Res. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 23–

39.

82. Evaluating biological effects of sirolimus-eluting cardiovascular stents / A. D. Kruchinina [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 56–61.

83. Factors influencing choice of pre-hospital transportation of patients with potential acute coronary syndrome: An observational study / T. Lavery [et al.] // *Emerg. Med. Australas.* – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 210–216.

84. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms / J. M. M. Howson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2017. Vol. 49, № 7. – P. 1113–1119.

85. Functional regulatory mechanism of smooth muscle cell-restricted LMOD1 coronary artery disease locus [Electronic resource] / V. Nanda [et al.] // *PLoS Genet* 2018. – URL :

<https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1007755>.

86. Gach, O. Acute coronary syndrome / O. Gach, H. Z. El, P. Lancellotti // *Rev. Med. Liege*. – 2018. – Vol. 73, № 5–6. – P. 243–250.

87. Gender-Related differences in atherosclerosis / P. Mathur [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 319–327.

88. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in Afro-Caribbeans [Electronic resource] / L. Larifla [et al.] // *PLoS. One*. – 2016. – URL :

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163421>.

89. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [Electronic resource] / S. Zhang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2016. – URL :

<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0250-2>.

90. High blood pressure / M. Volpe [et al.] // *Cardiovasc. Prev.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 313–329.

91. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients

[Electronic resource] / H. H. Idrissi [et al.] // BMC Res Notes. – 2017. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740925/>.

92. Kalra, S. Stenting in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction / S. Kalra, H. Bhatt, A. J. Kirtane // Methodist. Debaquey. Cardiovasc. J. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 14–22.

93. Kawamoto, K. R. Acute coronary syndromes: differences in men and women / K. R. Kawamoto, M. B. Davis, C. S. Duvernoy // Curr. Atheroscler. Rep. – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 73.

94. Krumholz, H. M. Trends in outcomes for older adults with acute myocardial infarction in the united states [Electronic resource] / H. M. Krumholz, S. L. Normand, Y. Wang // JAMA Netw Open. – 2019. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2728009>.

95. LDL-Cholesterol: Standards of Treatment 2016: A German Perspective / W. März [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2016. — Vol. 16, № 5. – P. 323–326.

96. Lelek, M. Acute coronary syndrome and coexisting resistant hypertension: should renal angiography be routinely performed? / M. Lelek, T. Bochenek, K. Mizia-Steć // Kardiol. Pol. – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 59.

97. Low CPNE3 expression is associated with risk of acute myocardial infarction: A feasible genetic marker of acute myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease / B. Tan [et al.] // Cardiol. J. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 186–193.

98. LPA gene, ethnicity, and cardiovascular events / L. Sang-Rok [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 3. – P. 251–263.

99. Multivariate analysis of predictors of pre-hospital delay in acute coronary syndrome / G. McKee [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, № 6. – P. 2706–2713.

100. Myocardial infarction-associated SNP at 6p24 interferes with MEF2 binding and associates with PHACTR1 expression levels in human coronary arteries / M. Beaudoin [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 1472–1479.

101. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report / T. A. Jacobson [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 129–169.

102. Niccoli, G. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management / G. Niccoli, G. Scalone, F. Crea // Eur. Heart. J. – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 475–481.

103. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular prognosis: from the Partners coronary computed tomography angiography registry [Electronic resource] / E. A. Hulten [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – URL : <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0496-8>.

104. Occupational physical activity and 20-year incidence of acute myocardial infarction: results from the kuopio ischemic heart disease risk / N. Krause [et al.] // Scand. J. Work. Environ. Health. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 124–139.

105. One-year outcomes of patients with established coronary artery disease presenting with acute coronary syndromes / A. Murphy [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 123, № 9. – P. 1387–1392.

106. Oxidative stress in atherosclerosis / A. J. Kattoor [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 42.

107. Pagidipati N. J. Acute coronary syndromes in women and men /N. J. Pagidipati, E. D. Peterson // Nat. Rev.Cardiol. – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 471–480.

108. PHACTR1 and SLC22A3 gene polymorphisms are associated with reduced coronary artery disease risk in the male Chinese Han population / Zhao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 658–663.

109. PHACTR1 gene polymorphism is associated with increased risk of developing premature coronary artery disease in Mexican population / N. Pérez-Hernández [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 803.

110. PHACTR1 gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population / L. Chen [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2019. – Vol. 95,

№ 1120. – P. 67–71.

111. PHACTR1 genotype predicts coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia / M. Paquette [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 966–971.

112. PHACTR1 regulates oxidative stress and inflammation to coronary artery endothelial cells via interaction with NF- κ B/p65 / Z. Zhang [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 278. – P. 180–189.

113. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells / V.-A. Codina-Fauteux [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2018. – Vol. 19. – P. 97.

114. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in atherosclerosis is associated with downregulation of LMOD1, SYNPO2, PDLIM7, PLN, and SYNM / L. P. Matic [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2016. – Vol. 36, № 9. – P. 1947–1961.

115. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: The INTERHEART Study / A. Smyth [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134, № 15. – P. 1059–1067.

116. Plasma extracellular superoxide dismutase concentration, allelic variations in the SOD3 gene and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in people with type 1 and type 2 diabetes / K. Mohammadi [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2015. – Vol. 14. – P. 845.

117. Plasminogen activator inhibitor-1 HYPERLINK / H. Zhang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 3777–3788.

118. Poku, N. Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game / N. Poku, S. Noble // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2017. – Vol. 15. – P. 7–14.

119. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis [Electronic resource] / N. Li [et al.] // PLoS One. – 2014. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958506/>.

120. Prognostic factors for in-hospital and long-term survival in patients with

acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention /L. L. Hou [et al.] // Tohoku. J. Exp. Med. – 2017. – Vol. 242, № 1. – P. 27–35.

121. Prognostic role of aldosterone in patients with acute coronary syndrome: short and medium term follow-up / A. Mignano [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).– 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 27–32.

122. Prognostic value of ventricular wall motion score and global registry of acute coronary eventsscore in patients with acute myocardial infarction / L.Xiang [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2017. – Vol. 354, № 1. – P. 27–32.

123. Pronounced increase in risk of acute ST-segment elevation myocardial infarction in younger smokers / A. Lloyd [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103, № 8. – P. 586–591.

124. Reducing LDL with PCSK9 inhibitors – the clinical benefit of lipid drugs / B. M. Everett [et al.] / N Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1588–1591.

125. Reed, G. W. Acute myocardial infarction / G. W. Reed, J. E. Rossi, C. P. Cannon // The Lancet. – 2016. – Vol. 389, № 10065. – P. 197–210.

126. Relationship between C-reactive protein serum concentration and the 1846 C > T (rs1205) polymorphism in patients with acute coronary syndrome from western Mexico /G. L. Reynoso-Villalpando [et al.] // Genet Test Mol. Biomarkers. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 334–340.

127. Reperfusion options for ST elevation myocardial infarction patients with expected delays to percutaneous coronary intervention /D. M. Larson [et al.] // Interv. Cardiol. Clin. – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 439–450.

128. Risk score for predicting 1-year mortality in patients ≥ 75 years of age presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome / F. Angeli [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 208–213.

129. Robinson, A. Novel oral anticoagulants for acute coronary syndrome [Electronic resource] / A. Robinson, D. McCarty, J. Douglas // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2016. – URL : <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944716671484>.

130. Sex differences in epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in chinese patients with type 2 diabetes: a long-term prospective cohort study [Electronic resource] / J. G. Duan [et al.] // PLoS One. – 2015. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122031>.

131. Sex differences in the management and 5-year outcome of young patients (<55 years) with acute coronary syndromes / A. Sabbag [et al.] // Am. J. Med. – 2017. – Vol. 130, № 11. – P. 1324.e15–1324.e22.

132. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDHEART registry [Electronic resource] / O. A. Alabas [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2017. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007123> .

133. The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction [Electronic resource] / R. Attard [et al.] // Open. Heart. – 2017. – URL : <https://openheart.bmj.com/content/4/2/e000620>.

134. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive cardiovascular event rate in STEMI patients with successful fibrinolysis and delay intervention in non PCI-capable hospital: a retrospective cohort study [Electronic resource] / Y. Chotechuan [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2016. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821064>.

135. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes [Electronic resource] / B. Lacey [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. – 2017. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477314>.

136. The role of heart-type fatty acid-binding protein in predicting properties of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome / N. Kalay [et al.] // Coron. Artery. Dis. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 435–440.

137. The young myocardial infarction study of the western Indians: YOUTH registry / A. N. Shukla [et al.] // Glob. Heart. – 2019. Vol. 14, № 1. – P. 27–33.

138. TIMI and GRACE risk scores predict both short-term and long-term outcomes in chinese patients with acute myocardial infarction / Y. H. Chen [et al.] // Acta. Cardiol. Sin. – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 4–12.

139. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis / L. Bonello [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2016. – Vol. 9, № 22. – P. 2267–2276.

140. Tsujimoto, T. Thrombotic/thrombolytic balance as a cardiac treatment determinant in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease [Electronic resource] / T. Tsujimoto, H. Kajio // J. Am. Heart. Assoc. – 2019. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011207>.

141. Tsurumaki, Y. Safety of radial access for primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction: results from a low-volume center / Y. Tsurumaki, Y. Haraguchi, T. Nakamura // Angiology. – 2018. – Vol. 69, № 5. – P. 387–392.

142. Turner, A. W. PHACTR1 functional clues linking a genome-wide association study locus to coronary artery disease / A. W. Turner, R. McPherson // ArteriosclerThromb.Vasc. Biol. – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 1293–1295.

143. Usefulness of elevated levels of growth differentiation factor-15 to classify patients with acute coronary syndrome having percutaneous coronary intervention who would benefit from high-dose statin therapy / I. Tentzeris [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 120, № 5. – P. 747–752.

144. Utilization, characteristics, and in-hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the national cardiovascular data registry acute coronary treatment and intervention outcomes network registry-get with the guidelines [Electronic resource] / Y. Pi [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2017. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28794118>.

145. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? / B. Vergès // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, № 5. – P. 886–899.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.	С. 38
2.	Рисунок 3.1 – Частоты аллелей полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 у пациентов с ИМ и в контроле.	С. 60
3.	Рисунок 3.2 – Частоты генотипов rs2820315 гена LMOD1 у женщин старше 50 лет с ИМ и в группе контроля ($p = 0,043$).	С. 61
4.	Рисунок 3.3 – Частоты генотипов rs1799883 гена FABP2 у женщин до 50 лет с ИМ и в группе контроля ($p = 0,500$).	С. 62
5.	Рисунок 3.4 – График значений коэффициента точности.	С. 70
6.	Рисунок 3.5 – Графики значений коэффициентов $K_{ув}$, $K_{спец}$	С. 71
7.	Рисунок 3.6 – График ROC-кривой логистической модели	С. 72
8.	Таблица 2.1 – Характеристики исследуемых геномов.	С. 43
9.	Таблица 3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.	С. 46
10.	Таблица 3.2 – Распределение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от локализации инфаркта миокарда	С. 47
11.	Таблица 3.3 – Терапия, получаемая больными острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе (до развития клинической картины)	С. 48
12.	Таблица 3.4 – Группы больных по степеням риска согласно шкале риска TIMI с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом ST.	С. 49
13.	Таблица 3.5 – Шкала риска GRACE ОИМпST (при поступлении): распределение пациентов по степеням риска.	С. 50
14.	Таблица 3.6 – Пациенты с ОИМпST: подгруппы технологий лечения.	С. 50

15. Таблица 3.7 – Медикаментозное лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях отделения больных с острым коронарным синдромом. С. 52
16. Таблица 3.8 – Конечные точки госпитального периода у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST С. 53
17. Таблица 3.9 – Медикаментозное лечение пациентов в течение года С. 55
18. Таблица 3.10 – Взаимосвязь клинических факторов и годовых исходов у больных с ОИМпST. С. 56
19. Таблица 3.11 – Частоты генотипов rs2820315 у пациентов с ОИМпST и в контрольной группе. С. 60
20. Таблица 3.12 – Частоты генотипов rs9349379 гена RHACTR1 у пациентов моложе 50 лет с ИМ и в группе контроля С. 61
21. Таблица 3.13 – Ассоциации молекулярно-генетических маркёров с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST С. 63
22. Таблица 3.14 – Корреляционный анализ данных. С. 65
23. Таблица 3.15 – Результат прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов. С. 68
24. Таблица 3.16 – Значения коэффициентов b_j С. 73
25. Таблица 3.17 – Результат прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов. С. 74

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Карта обследования больных**ОБЩИЕ ДАННЫЕ**

№	Характеристика	Комментарии
1	Код больного	Порядковый номер, соответствующий последовательности включения в исследование
2	Место работы	—
3	ФИО больного	—
4	Пол	1 – мужской; 2 – женский
5	Возраст	Текущий возраст больного(ой), годы
6	Контактный телефон	—
7	Дата поступления	дд.мм.гг поступления в стационар

ПОСТУПЛЕНИЕ/ВЫПИСКА

1	Сроки поступления	Кол-во часов, прошедших с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации в БКР; 1–3 суток, более 3 суток
2	Время развития приступа	Время от начала клинического события (0...24 ч), приведшего к госпитализации
3	Диагноз при поступлении	1. ОКСпST 2. ОКСбпST 3. «Другой» сердечный диагноз. 4. «Другой» несердечный диагноз

4	Класс острой СН по Killip при поступлении	1. Killip I класса (признаков СН нет). 2. Killip II класса (сердечная астма). 3. Killip III класса (отек легких). 4. Killip IV класса (кардиогенный шок)
5	Жизнеугрожаемые нарушения ритма при поступлении	1/0 – да/нет
6	Нарушения проводимости, требующие коррекции	1/0 – да/нет
7	Технология лечения	1. ТЛТ 2. ТЛТ+ЧКВ 3. ЧКВ 4. Медикаментозное лечение без ТЛТ и ЧКВ
8	Диагноз при выписке	1. Q тип инфаркта миокарда. 2. Не-Q тип инфаркта миокарда. 3. Нестабильная стенокардия. 4. «Другой» сердечный диагноз. 5. «Другой» несердечный диагноз
9	Всего койко-дней	Количество полных дней, проведенных в стационаре

ПРИЗНАКИ, ПРЕДШЕСТВОВАВШИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

1	Стенокардия покоя	Типичный ангинозный приступ длительностью > 20 мин, возникающий в покое
2	Стенокардия напряжения	Типичный ангинозный приступ на фоне эмоционального, физического и др. напряжения
3	Вторичная стенокардия	Возникновение приступа СК на фоне лихорадки, анемии, операции, травмы,

		тиреотоксикоза; 1/0 – да/нет
4	Впервые возникшая стенокардия	Приступы СК с длительностью анамнеза < 2мес; 1/0 – да/нет
5	Прогрессирующая стенокардия	Увеличение класса стабильной СК с I до III; 1/0 – да/нет

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1	Артериальная гипертония	1/0 – да/нет
2	Анамнез АГ	Длительность анамнеза АГ, годы
3	Стенокардия	1/0 – да/нет
4	Анамнез СК	Длительность анамнеза СК, годы
5	Инфаркт миокарда в анамнезе	0 – нет 1...n (указать количество)
6	Последний ИМ	Кол-во лет с момента последнего ИМ в анамнезе
7	Нестабильная стенокардия в анамнезе	0 – нет 1...n (указать количество)
8	Последний эпизод НС	Кол-во лет с момента последнего эпизода НС в анамнезе
9	Инсульт/транзиторные ишемические атаки (ТИА)	0 – нет 1...n (указать количество)
10	Последний инсульт/ТИА	Кол-во лет с момента последнего инсульта/ТИА в анамнезе
11	Стентирование, ангиопластика и др.	Эпизоды инвазивного восстановления коронарного кровотока, 1/0 – да/нет
12	Нарушение ритма	Любые нарушения сердечного ритма в анамнезе; 1/0 – да/нет
13	Анамнез аритмии	Длительность анамнеза нарушений сердечного ритма, годы

14	Хроническая СН	Признаки хронической СН в анамнезе; 1/0 – да/нет
15	Анамнез ХСН	Длительность анамнеза хронической СН, годы
16	Сахарный диабет	0. отсутствует 1. впервые выявленный (подтвержденный в период стабилизации) 2. ранее диагностированный
17	Терапия СД	0. не проводилась 1. диета 2. антидиабетические препараты <i>per os</i>
18	Заболевания сосудов	Тромбофлебиты, перемежающая хромота, реконструктивные операции на сосудах, аневризма аорты любой локализации
19	ХОБЛ	Хронические обструктивные болезни легких (бр. астма, хр. бронхит, пневмония и др.); 1/0 – да/нет
20	Заболевания почек	0. нет · хронический пиело-, гломерулонефрит, МКБ и др. · хроническая почечная недостаточность
21	Курение	0. нет 1. не курит > 1 мес 2. курит
22	Семейный анамнез	Случаи ИМ/внезапной смерти у родственников первой степени родства (родители, братья, сестры, дети) в возрасте < 65 лет
23	Рост	в сантиметрах
24	Вес	в килограммах